U. Plischke

1971

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Direktor: Professor Dr. med. F. KRÜCK

GLUCOSETOLERANZ UND PLASMAINSULIN BEI FETTSUCHT

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von
Ulrich Plischke
geboren am 14.1.1942 in Neisse

Dekan: Professor Dr. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. K.F. WEINGES

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 1.3.1971 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	3
B.	BEOBACHTUNGSGUT UND METHODIK	8
C.	ERGEBNISSE	
	1. Anamnestische, klinische und laborchemische Untersuchungen	23
	2. Verhalten des Blutzuckers nach oraler Glucosebelastung	27
	3. Verhalten des Plasmainsulins nach oraler Glucosebelastung	34
	4. Verhalten der Freien Fettsäuren im Serum nach oraler Glucosebelastung	37
D.	GLUCOSETOLERANZ UND PLASMAINSULIN IN ABHÄNGIGKEIT VON VERSCHIEDENEN FAKTOREN	41
E.	THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSE-TOLERANZSTÖRUNGEN BEI FETTSÜCHTIGEN	55
F.	DISKUSSION UND BESPRECHUNG DES SCHRIFTTUMS	67
G.	ZUSAMMENFASSUNG	85
H.	SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS	87

A. EINLEITUNG

Die Fettsucht ist heute ohne Zweifel zu einem Problem unserer modernen Gesellschaft geworden. Betrug die Zahl der Übergewichtigen innerhalb der Populationen nach Schätzungen großer Versicherungsstatistiken vor dem 2. Weltkrieg noch 7 bis 12 %, so war sie 1959 bereits auf 25 bis 30 % angewachsen, und heute wird die Zahl der Fettsüchtigen auf über 35 % der Gesamtbevölkerung geschätzt, einschließlich aller Kinder. Zu einer ernsten Gefahr wird die Fettsucht vor allem durch die große Häufigkeit der damit verbundenen Folgeerkrankungen, frühzeitige Invalidität und erhöhte Mortalität, die jene der normalgewichtigen Bevölkerung um ein Vielfaches übersteigt. Damit ist die Fettsucht neben einem sozialen und wirtschaftlichen vor allem zu einem ärztlichen Problem geworden, das an Bedeutung ständig zunimmt. Seit langem bekannt ist das gehäufte Vorkommen von Herz- und Kreislaufkrankheiten, Arteriosklerose und Hypertonie, Myokardinfarkt, Embolie und Galle-Leiden bei Adipositas. Die häufigsten Stoffwechselstörungen sind Diabetes, Leberverfettung und Hyperlipidämie. Hinzu kommen eine erhöhte Gefährdung bei Operationen und in der Schwangerschaft und nicht zuletzt die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit durch mechanische und statische Beschwerden.

Allein aus dieser Tatsache ergibt sich die Konsequenz, aus ärztlicher Sicht die Adipositas als behandlungsbedürftige Krankheit anzusehen, die weitere Erforschung

der Fettsucht zu intensivieren und die wissenschaftlichen Erkenntnisse in ihre Therapie einzubeziehen.

Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel unterliegen der Kontrolle hormonaler Wechselbeziehungen, in deren Mittelpunkt das Fettgewebe selbst steht. Die rasche Entwicklung der Kenntnisse über die Stoffwechselaktivität dieses Gewebes in den letzten 20 Jahren brachte neue Aspekte in die Beurteilung seiner physiologischen Funktion. Im Gegensatz zu früheren Vorstellungen, die das Fettgewebe mehr von anatomischer Seite betrachteten, gilt heute dieses Gewebe als Organ, das sich dynamisch am Substratumsatz des Organismus beteiligt.
Fett wird im Organismus zum größten Teil aus Glucose bzw. Kohlenhydraten synthetisiert. Hierbei kommt dem Insulin als einzigem fettaufbauenden Hormon eine wesentliche Bedeutung zu, während der Fettabbau, die Lipolyse, durch mehrere Hormone, wie zum Beispiel das Adrenalin, das Noradrenalin und das Glucagon sowie mit fraglicher physiologischer Bedeutung auch Hormone des Hypophysenvorderlappens gesteuert wird (43, 60). In gewissem Umfange ist das Fettgewebe auch zur Aufnahme von nichtveresterten Fettsäuren und Glyceriden aus dem Blut befähigt, wobei dem Insulin ebenfalls eine vermittelnde Rolle zukommt. Das Fettgewebe enthält bei weitem die größte Reserve an Stoffwechselenergie. In Perioden der Überernährung vermag es große Mengen energiereichen Substrates zu speichern und diese in Zeiten fehlender Nahrungsaufnahme dem Organismus wieder zur Verfügung zu stellen. Es sind heute noch keine Aussagen darüber

möglich, bis zu welchem Ausmaß das menschliche und tierische Fettgewebe aktiv am Gesamtstoffwechsel teilnimmt. Auf der einen Seite laufen 60 bis 80 % des gesamten Kalorienumsatzes im Organismus über die Fettsäuren, die eine Halbwertzeit im Plasma von etwa 2 Minuten haben, und als deren wichtigste Quelle das Fettgewebe angesehen werden muß. Andererseits läßt sich errechnen, daß die im Fettgewebe gespeicherten Triglyceride eine Halbwertzeit von 300 bis 500 Tagen haben können (25). Diese Daten lassen sich nur in Übereinstimmung bringen, wenn man die Existenz eines sehr aktiven "subcompartment" in der Fettzelle annimmt, das für den raschen Umsatz von Triglyceriden und Fettsäuren verantwortlich ist, während ein großer Teil der gespeicherten Triglyceride sich nur sehr langsam am Energieumsatz des Organismus beteiligt.

Ohne Zweifel ist Fett die rationellste Form der Energiespeicherung: Glucose in isotoner Lösung wiegt etwa 5g/cal, Glykogen (feucht) im Gewebe gespeichert um 580 mg/cal und Triglyceride 125 mg/cal. Nach DOLE (15) können im Organismus über die Energiespeicherung und den Energieumsatz etwa folgende numerische Kalkulationen aufgestellt werden:

Gespeicherte Kalorien:

Fettgewebsfett:		um 1200 cal/kg Körpergewicht
Leber:	Glykogen	2 cal/kg
	Fett	15 cal/kg
	Glucose	0,16 cal/kg

Plasma:	Fettsäuren	0,06 cal/kg
	Triglyceride	0,10 cal/kg
Kalorienumsatz:		cal/kg/min
mittlerer Gesamtumsatz:		$20 - 40 \times 10^{-3}$
	Fettsäuren	20×10^{-3}
Plasma:	Triglyceride	5×10^{-3}
	Glucose	5×10^{-3}

Diesen Zahlen ist zu entnehmen, daß die im Blut zirkulierenden Fette den Energiebedarf des Organismus für etwa 8 Minuten und das in der Leber enthaltene Fett für durchschnittlich 80 Minuten decken können. Demgegenüber enthält das Fettgewebe eines normalgewichtigen Mannes von 70 kg (bei etwa 10 kg Fettmasse) den kalorischen Bedarf für 40 bis 50 Tage, in schweren Fällen der Fettsucht sogar für mehr als 1 Jahr (58).
Fettdepots zum Überstehen langer Hungerstrecken, wie sie auf der Entwicklungsstufe der Jäger und Sammler in früheren Zeiten notwendig waren oder sogar noch heute bei einigen primitiven Völkerstämmen sinnvoll sind, haben in unserer zivilisierten Umwelt mit geregelten Mahlzeiten nicht nur ihren Sinn verloren, sondern stellen in zunehmendem Maße einen erheblichen Risikofaktor für die Lebenserwartungen eines Menschen dar.

In vorliegender Arbeit werden Ergebnisse analysiert, die bei Untersuchungen an 105 fettsüchtigen Patienten der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik in

Homburg/Saar gewonnen werden konnten. Es handelt sich dabei um eine klinische Studie über den Zeitraum eines Jahres. Sie befaßt sich mit dem Vorkommen und den möglichen Ursachen von Glucosetoleranzstörungen bei übergewichtigen Personen unter besonderer Berücksichtigung der endogenen Insulinsekretion in Relation zum Blutzuckerverhalten.

Den durchgeführten Untersuchungen wurde folgende Problemstellung zugrunde gelegt:

I. Häufigkeit von Glucosetoleranzstörungen bei Fettsüchtigen.

II. Abhängigkeit der Glucosetoleranzstörung von:
   1. Ausmaß und Zeitraum des Übergewichtes
   2. Alter des Patienten
   3. Geschlecht des Patienten
   4. Zeitpunkt des Auftretens der Fettsucht

III. Mögliche Ursachen der Glucosetoleranzstörungen:
   1. Übergewicht per se (Fettmasse)
   2. Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe
   3. Plasmalipide und freie Fettsäuren
   4. erblich (familiär)

IV. Möglichkeiten der Behandlung von Glucosetoleranzstörungen bei Fettsüchtigen und prophylaktische Maßnahmen.

B. BEOBACHTUNGSGUT UND METHODIK

Die Studien wurden an 105 ambulanten und stationären Patienten, 53 Frauen und 52 Männern, durchgeführt. Die Personen hatten außer ihrer Fettsucht keine ernsthafteren Erkrankungen und waren nicht vorbehandelt. Das Idealgewicht für jeden Patienten wurde nach den Tabellen der "Metropolitan Life Insurance Company" (wiss. Tabellen, Geigy, 6. Auflage) berechnet. Anders als nach dem bisher gebräuchlichen Broca-Index stellten wir so für jeden Patienten den individuellen Wert seines Sollgewichtes fest. Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, deren tatsächliches Gewicht ihr Sollgewicht um mindestens 15 % überschritt. Das Übergewicht betrug durchschnittlich 46 % (15 - 142 %), das Durchschnittsalter war 37 Jahre (15 - 65 Jahre).
(Siehe Übersichtstabelle Seite 18 - 22)

Folgende diagnostische Maßnahmen wurden bei diesen für eine Langzeitstudie vorgesehenen Personen durchgeführt, denen eine laufende ambulante Beobachtung mit entsprechenden Kontrolluntersuchungen folgte:

A. Anamnese unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung.
Allgemeiner klinischer Befund.
Leberfunktionsteste (Transaminasen, Bromthaleintest, Leberbiopsie).
Blutfettbestimmungen (Cholesterin, Triglyceride).

B. Oraler Glucosetoleranztest (GTT) über 3 Stunden
1. Verhalten von Blutzucker (Bz)
2. Verhalten von Plasma-Insulin (IMI)
3. Verhalten von Freien Fettsäuren (FFS)

C. Ambulante klinische Beobachtung unter dem Versuch therapeutischer Maßnahmen (Diätberatung, Gewichts- und Stoffwechselkontrollen).

Der orale Glucosetoleranztest (GTT) mit 100 g Glucose wurde morgens zwischen 8 - 9 Uhr durchgeführt. Die Patienten waren nüchtern, die letzte Nahrungsaufnahme lag 12 Stunden zurück. Auf eine vorbereitende kohlenhydratreiche Diät wurde bei Patienten mit normalen Ernährungsgewohnheiten auf Grund der Untersuchungen von WILKERSON (61) verzichtet. Blut aus der Armvene wurde durch eine mit Mandrin versehene Dauerkanüle in folgenden Zeitabständen entnommen:
nüchtern, nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten.

Der gleiche Glucosetoleranztest mit Bestimmung der Konzentrationen von Glucose, Insulin und freien Fettsäuren im Serum wurde auch bei 15 stoffwechselgesunden, normalgewichtigen Personen durchgeführt und die gewonnenen Ergebnisse als "normales Vergleichskollektiv" benutzt.

Nach Erhebung der Familienanamnese in Bezug auf Diabetes und Adipositas und der eigenen Anamnese, besonders in Hinblick auf Menge und Zusammensetzung der Nahrung, Beginn und Verlauf der Fettsucht sowie der Dauer des bestehenden Übergewichtes, wurden die Patienten anschließend von unserer Ernährungsberaterin auf Ernährungsfehler hingewiesen und in der Berechnung und Einteilung der Kalorien anhand der "Nährwerttabellen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung" unterrichtet. Die empfohlene Reduktionsdiät enthielt etwa 1200 Cal., davon 53 % in Form von Kohlenhydraten, 12 - 15 % Eiweiß und 35 % Fett. Eine ambulante Kontrolluntersuchung im Abstand von 4 Wochen wurde jedem Patienten empfohlen.

Bestimmung des Blutzuckers:

Die Glucosekonzentration im Blut wurde enzymatisch bestimmt (Glucoseoxydase-Methode mit der Testkombination von Boehringer Mannheim)

Bestimmung des Plasmainsulins:

Das Insulin im Plasma wurde radio-immunologisch nach einer Modifikation der von YALOW und BERSON (63) erstmals beschriebenen Methode gemessen. Es ist das Prinzip der quantitativen Erfassung der Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen einem Hormon (Insulin) als Antigen und seinem spezifischen Antikörper unter Verwendung von J^{131} - markiertem Hormon als Leitsubstanz (Tracer). Die Insulinantikörper wurden durch Immunisierung von Meerschweinchen gewonnen. Zur Injektion wurde Depot-Insulin Hoechst verwendet unter Zusatz von Freundschem Adjuvans 1:1. Die subcutane Injektion des Antigens erfolgte einmal wöchentlich 2 Monate lang. 14 Tage nach der letzten Injektion wurde Blut durch Herzpunktion entnommen und der Gehalt an Antikörpern im Serum gemessen (57).

Reagentien:

20,6 g Veronalnatrium auf 1 Liter H_2O

0,1 n HCl

Insulinstandardlösung von 1, 2, 5, 5, 10, 15, 30, 60 µE/O,

1 ml Pufferlösung

3%iges Rinderserum-Albumin, trocken, reinst, (Behringwerke)

Amberlit CG 400I in Hydroxylform, trocken.

Ausführung:

1.) 100 ml Veronal-Albumin-Puffer mit einem pH von 8,6 herstellen aus 87,1 ml Veronalnatrium, 12,9 ml 0,1 n HCl und 3 g Rinderalbumin.

2.) J^{131} - markiertes Insulin (spezifische Aktivität zwischen 150 - 300 mC/mg) als Leitsubstanz soweit verdünnen bis ein Insulingehalt von 2 - 3 µE in 0,1 ml Pufferlösung erreicht ist.

3.) Antikörpertiterbestimmung im gewonnenen Antiserum durch Verdünnungsreihe (das Antiserum soll bis zu einer Verdünnung von etwa 1:100 000 noch 60 bis 70 % der eingesetzten Menge des markierten Hormons binden).

4.) Ansatz:
0,1 ml markiertes Insulin (Insulingehalt: 2 - 3 µE)
0,1 ml Antiserum
0,1 ml Serum bzw. Insulin-Standardlösung
0,7 ml Pufferlösung

5.) Umrühren, verschließen und 2 Tage bei 4^{o} C stehen lassen.

6.) 100 mg Amberlit zugeben, 1 Stunde schütteln, zentrifugieren und vom Überstand Aliquot-Menge pipettieren.

7.) Impulszahl im Scintilationszähler messen.

8.) Mit Hilfe der ermittelten Standardeichkurve (Abb. 1) läßt sich aus der Impulszahl die gesuchte Insulinmenge im Serum ermitteln.

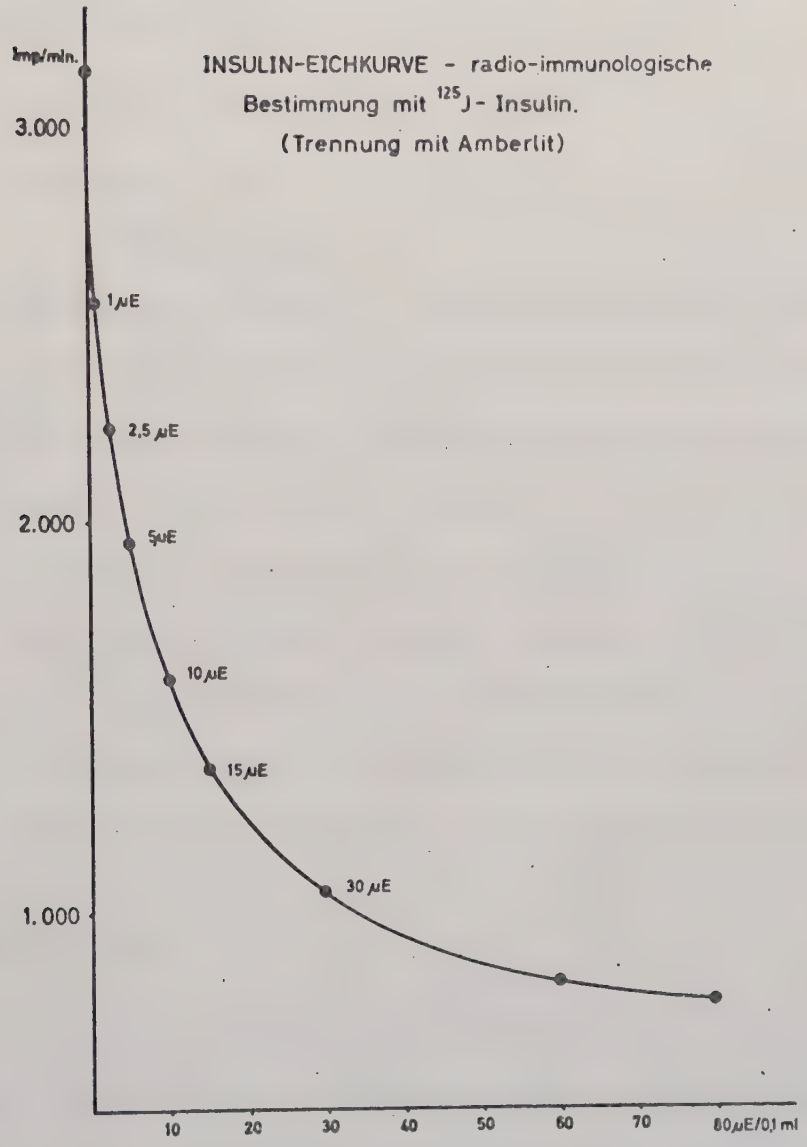


Abbildung 1: Insulineichkurve

Bestimmung der freien Fettsäuren:

Die Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum erfolgte nach der von DOLE (14) angegebenen Methode wenige Stunden nach Beendigung des Testes.

Reagenzien:

1. Isopropylalkohol p.a. (Merck)
2. n-Heptan p.a.
3. n-Schwefelsäure p.a.
4. Extraktionslösung: 40 Teile Isopropylalkohol + 10 Teile Heptan + 1 Teil Schwefelsäure
5. Indikatorlösung: 0,01%ige Thymolblaulösung
6. Alkalilösung: 0,018 n-NaOH
   Die titrierbare Säure des Äthanols steigt allmählich an. Durch Zugabe einiger Tropfen der Alkalilösung kann diese jedoch auf ein Minimum reduziert werden.
7. Standardlösung: 500 µÄq/l Palmitinsäure (12,8 mg Palmitinsäure werden in 100 ml Heptan gelöst).

Ausführung:

In einen 25-ml-Erlenmeyerkolben wurden nacheinander 1 ml Serum und 5 ml der Extraktionslösung gegeben, kräftig geschüttelt und mindestens 10 Minuten stehengelassen. Zu diesem Gemisch wurden 2 ml Heptan und 3 ml aqua dest. gegeben. Nach Umfüllen in ein Reagenzglas wurde von der oberen Phase ein aliquoter Teil (2,7 - 3 ml) in ein

Zentrifugenglas abpipettiert und 1 ml der Indikatorlösung zugegeben. Durch Einblasen von Stickstoff wurden die beiden Phasen im Zentrifugenglas gemischt und gleichzeitig wurde störendes CO_2 ausgetrieben. Die Titration erfolgte nun mittels einer Mikrobürette mit Alkali von gelb zu gelb-grün. Bei jeder Versuchsreihe liefen zwei Standardlösungen mit (500 µÄq/l Palmitinsäure).

Als Entscheidungskriterium für die Schlußfolgerungen aus den klinisch gewonnenen Untersuchungsergebnissen gilt der Signifikanztest. Bei Beobachtungen und experimentellen Versuchen mit lebenden Organismen legt man im allgemeinen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % fest. Ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit für das erhaltene Ergebnis geringer als 5 % ($p < 0{,}05$), so kann man die Nullhypothese ablehnen. Die Unterschiede erweisen sich dann als statistisch gesichert. Die Nullhypothese besagt, daß sich zwei errechnete Werte nicht voneinander unterscheiden.
Die Standardabweichung (Streuung) vom arithmetischen Mittelwert wurde wie folgt ausgerechnet:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \; (s(x^2) - \bar{x} \cdot s(x)}$$

Die Signifikanzberechnung der Differenz zweier Mittelwerte erfolgte mit Hilfe des t-Testes, wobei vorausgesetzt wurde, daß die beiden zu vergleichenden Ergebniskollektive normal verteilt sind:

Mittelwert:	$\bar{x}_1$	$\bar{x}_2$
Standardabweichung:	s_1	s_2
Anzahl der Werte:	n	m
Zahl der Freiheitsgrade:	n + m - 2	

Als Prüfquotient wurde folgender Ausdruck berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2 \ (n-1) + s_2^2 \ (m-1)} \cdot \sqrt{\frac{n + m}{n \cdot m \ (n+m-2)}}}$$

Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte lag vor, wenn t den angegebenen Wert in der t-Verteilungstabelle nach STUDENT erreichte oder überschritt.

$p < 0{,}05$	(von 1)	< 5 %
$p < 0{,}01$	"	< 1 %
$p < 0{,}001$	"	< 0,1 %

5 % bedeutete mit 95%iger, 1 % bedeutete mit 99%iger Wahrscheinlichkeit gesicherte Signifikanz.

Die Ausführung sämtlicher gemessener Einzelwerte von Blutzucker, Plasmainsulin und der freien Fettsäuren während des oralen GTT aller 105 Patienten würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, da es über 1500 Einzelwerte waren. Es erscheinen daher hauptsächlich die Mittelwerte aus den jeweiligen Gruppen, in die wir die Übergewichtigen unterteilt haben.

Tabellarische Übersicht über die 105 untersuchten fettsüchtigen Patienten

Nr.	Name	Alter in J.	Geschlecht	Gewicht in kg	Größe in cm	Übergewicht in %	Dauer des Übergew.	FFS µÄq/l	Chol. mg%	NF mg%
1.	B.E.	54	w.	94	168	34	16-20 J.	725	286	111
2.	B.A.	30	w.	113	169	74	11-15 J.	710	175	112
3.	Ch.W.	24	m.	136	190	71	0- 5 J.	915		
4.	E.U.	37	w.	149	163	142	11-15 J.	885		
5.	G.W.	36	m.	90	166	28	0- 5 J.	900		
6.	G.H.	42	w.	88	160	41	über 20 J.	920		
7.	G.E.	38	w.	114	161	100	16-20 J.	1260		
8.	H.G.	47	m.	112	175	68	11-15 J.	805	262	182
9.	H.A.	60	m.	90	173	21	0- 5 J.	825		
10.	H.D.	21	m.	128	175	83	11-15 J.	733		
11.	H.W.	19	m.	120	178	65	0- 5 J.	610		
12.	K.S.	34	w.	111	160	86	6-10 J.	945		
13.	L.H.	53	w.	74	157	20	16-20 J.	795		
14.	L.E.	19	m.	121	175	70	11-15 J.	1230	258	188
15.	M.A.	56	w.	79	151	35	über 20 J.	845	235	202
16.	M.A.	44	w.	120	162	88	6-10 J.	557		
17.	T.F.	35	m.	89	174	20	11-15 J.	760		
18.	N.K.	61	w.	95	168	33	16-20 J.	875		
19.	N.Kl.	42	w.	79	153	36	16-20 J.	765	312	190
20.	B.J.	37	w.	83	160	40	über 20 J.	790		

Nr.	Name	Alter in J.	Geschlecht	Gewicht in kg	Größe in cm	Übergewicht in %	Dauer des Übergew.	FFS µÄq/l	Chol. mg%	NF mg%
21.	P.H.	58	m.	81	160	23	16-20 J.	950	298	214
22.	O.H.	17	w.	91	164	68	0- 5 J.	670		
23.	R.Ch.	16	w.	99	168	70	0- 5 J.	1180		
24.	S.G.	27	m.	103	170	48	0- 5 J.	790		
25.	S.J.	47	m.	99	167	39	über 20 J.	912		
26.	Sch.E.	47	w.	79	162	23	6-10 J.	1370		
27.	Sch.R.	40	m.	111	175	44	über 20 J.	1190		
28.	Sch.E.	43	w.	95	160	52	16-20 J.	835		
29.	St.O.	50	m.	90	160	43	11-15 J.	725		
30.	Z.G.	35	w.	116	163	91	über 20 J.	675	392	520
31.	K.P.	19	m.	105	182	44	6-10 J.	1200		
32.	W.A.	64	w.	98	158	54	16-20 J.	800		
33.	H.A.	50	w.	76	160	22	0- 5 J.	1220		
34.	A.R.	17	m.	123	174	83	6-10 J.	615	176	73
35.	B.A.	60	m.	123	191	48	über 20 J.	1030	256	338
36.	B.St.	15	m.	81	168	38	6-10 J.	500		
37.	R.P.	33	m.	108	163	60	über 20 J.	500	339	112
38.	Sch.C.	32	w.	105	168	49	11-15 J.	465		
39.	R.H.	41	w.	76	152	30	6-10 J.	625	210	100
40.	Sch.A.	48	w.	100	173	38	11-15 J.	970		

Nr.	Name	Alter in J.	Geschlecht	Gewicht in kg	Größe in cm	Übergewicht in %	Dauer des Übergew.	FFS µÄq/l	Chol. mg%	NF mg%
41.	B.A.	40	w.	127	165	96	16-20 J.	615	230	145
42.	J.E.	26	m.	108	179	43	11-15 J.	1230	235	187
43.	O.W.	38	m.	113	173	52	11-15 J.	835	252	475
44.	U.G.	40	w.	90	160	43	11-15 J.	640	168	73
45.	H.G.	15	w.	107	173	76	0- 5 J.	1100	196	116
46.	L.Th.	47	w.	83	160	32	16-20 J.	700	224	77
47.	A.F.	43	m.	105	183	25	16-20 J.	500	522	560
48.	D.M.	29	w.	105	163	78	11-15 J.	810	164	85
49.	B.M.	29	m.	136	170	96	16-20 J.	1400	269	134
50.	L.K.	63	m.	114	163	70	16-20 J.	1090	232	145
51.	J.E.	37	w.	100	168	56	16-20 J.	870	200	96
52.	Sch.J.	18	m.	81	153	53	11-15 J.	1140	230	130
53.	Gl.H.	60	m.	98	164	44	16-20 J.	1020	301	227
54.	E.F.	27	m.	95	163	48	11-15 J.	1200	334	782
55.	L.M.	42	w.	94	168	40	6-10 J.	640	202	113
56.	E.D.	15	m.	110	189	46	6-10 J.	985	120	68
57.	M.H.	21	m.	86	170	31	0- 5 J.	505	237	103
58.	Sch.J.	26	w.	89	165	48	6-10 J.			
59.	J.U.	16	w.	70	168	23	0- 5 J.	850	231	103
60.	W.K.	14	m.	81	166	41	0- 5 J.	730	178	58
61.	F.T.	40	w.	83	147	48	11-15 J.	835	235	102
62.	Tch.G.	16	w.	90	166	52	6-10 J.	800	193	55
63.	D.U.	26	w.	87	169	42	6-10 J.	670	222	77

Nr.	Name	Alter in J.	Geschlecht	Gewicht in kg	Größe in cm	Übergewicht in %	Dauer des Übergew.	FFS µÄq/l	Chol. mg%	NF mg%
64.	W.M.	63	w.	135	160	95	über 20 J.	780	183	388
65.	R.A.	31	m.	110	172	50	über 20 J.	600	215	145
66.	S.E.	41	w.	74	159	20	6-10 J.	1490	251	213
67.	K.W.	23	m.	112	186	37	0- 5 J.	1040		
68.	F.H.	26	w.	68	178	27	11-15 J.	985	188	201
69.	H.Ch.	21	w.	87	158	64	11-15 J.	690	168	50
70.	B.W.	22	m.	99	182	31	6-10 J.	470	175	89
71.	W.K.	23	m.	94	170	42	0- 5 J.	700	227	211
72.	R.A.	53	w.	102	158	60	über 20 J.	910	233	126
73.	B.M.	62	w.	96	156	52	über 20 J.	895	220	217
74.	B.A.	37	m.	94	177	22	16-20 J.	630	276	247
75.	D.W.	53	m.	103	178	29	über 20 J.	610	236	106
76.	Sch.R.	17	m.	103	171	40	0- 5 J.	490	262	190
77.	T.H.	20	m.	82	168	23	0- 5 J.			
78.	M.A.	50	m.	136	168	88	11-15 J.			
79.	A.G.	37	w.	87	165	40	16-20 J.			
80.	G.E.	38	m.	90	176	20	0- 5 J.			
81.	Sch.W.	19	m.	101	173	53	0- 5 J.			
82.	M.H.	36	m.	157	186	86	16-20 J.			
83.	H.M.	49	w.	91	169	26	über 20 J.			
84.	G.A.	28	w.	102	168	66	über 20 J.			
85.	M.Fr.	14	m.	83	162	56	0- 5 J.			

Nr.	Name	Alter in J.	Geschlecht	Gewicht in kg	Größe in cm	Übergewicht in %	Dauer des Übergew.
86.	T.M.	17	w.	73	158	32	6-10 J.
87.	Z.J.	47	m.	102	169	40	6-10 J.
88.	M.H.	44	w.	68	160	23	11-15 J.
89.	S.K.	44	m.	79	169	18	6-10 J.
90.	M.R.	58	m.	70	164	21	über 20 J.
91.	E.G.	51	w.	64	158	17	über 20 J.
92.	Th.J.	41	w.	63	181	18	6-10 J.
93.	Sch.B.	65	w.	71	170	20	16-20 J.
94.	B.G.	22	m.	90	175	30	6-10 J.
95.	W.K.	43	m.	85	178	15	11-15 J.
96.	P.A.	25	w.	74	160	37	0- 5 J.
97.	N.H.	27	m.	86	172	16	6-10 J.
98.	Sch.K.	20	w.	83	163	42	6-10 J.
99.	S.J.	33	m.	85	173	17	0- 5 J.
100.	Pf.R.	49	m.	84	168	21	16-20 J.
101.	B.A.	37	m.	94	177	23	11-15 J.
102.	G.R.	32	m.	82	170	15	11-15 J.
103.	B.A.	47	w.	90	162	41	16-20 J.
104.	J.E.	28	w.	67	164	15	11-15 J.
105.	S.W.	39	m.	96	178	25	6-10 J.

C. ERGEBNISSE

1. Anamnestische, klinische und laborchemische Untersuchungen

Die Ursachen der Entstehung einer Adipositas sind im Einzelfall nicht leicht aufzudecken. Man kann nur versuchen, die häufigsten fettsuchtsfördernden Faktoren herauszustellen, wobei sich aber die Prozentzahlen nicht zu 100 % addieren, da sehr oft gleichzeitig mehrere Ursachen bei einem Patienten vorkommen.

Eine genetische Komponente hinsichtlich Konstitution und Adipositas ist unbestritten. In der Familienanamnese fanden wir in 57 % aller Fälle eine Adipositas von seiten der Eltern oder anderer engster Familienangehöriger. Nach MAYER (34) ist, wenn beide Eltern adipös sind, bei 80 % der Kinder und, wenn ein Elternteil adipös ist, bei 40 % der Kinder mit Fettleibigkeit zu rechnen. Inwieweit diese "Anlage" erst durch hinzukommende Faktoren wie Hyperphagie oder Bewegungsarmut, Schwangerschaft oder Klimakterium, psychogene oder endokrine Störungen, manifest wird, läßt sich schwer sagen.

Bei 58 % der 105 Patienten ließ sich nach genauem Befragen hinsichtlich ihrer Essensgewohnheiten eine Hyperphagie feststellen. Dabei zeigte sich, daß in diesen Fällen die aufgenommene Nahrung nicht nur quantitativ

den tatsächlichen Kalorienbedarf pro Tag überstieg, sondern bei über der Hälfte dieser Patienten die Nahrung auch noch qualitativ falsch zusammengesetzt war. Es überwog die einseitige Ernährung mit Kohlenhydraten, die doppelt so häufig vorkam, wie die vorwiegende Ernährung mit Fetten.

Die Hintergründe solcher Hyperphagie, die im einzelnen schwer zu eruieren waren, reichten von der reinen Gewohnheit "weil alle in der Familie soviel essen" über die echten Schlemmer und die berufsbedingte Vielesserei bei Köchen, Metzgern etc. bis hin zu psychogen bedingter Polyphagie als Ersatzhandlung, deren eine Variante als sogenannter "Kummerspeck" bekannt ist. Besonders bei Jugendlichen, fand sich das Phänomen der "overprotection" als Ursache der Fettsucht, das heißt, übertriebene Fürsorge von seiten der Mutter und dauerndes Anhalten zum Essen führten zu einer regelrechten Mastfettsucht.

Bei 23 % der Frauen waren eine oder mehrere Schwangerschaften, bei 9 % das Klimakterium die auslösende Ursache für die Entstehung einer Adipositas gewesen.

Primäre mangelnde körperliche Aktivität und auffallende Trägheit bei sonst normaler Nahrungsmenge konnte bei etwa 15 % als mögliche Ursache des Fettansatzes angenommen werden.

Endokrine Störungen als primäre Ursache der Fettsucht waren viel seltener als im allgemeinen angenommen wird. Wir fanden sie nur in 8 % von allen untersuchten Fällen als klinisch erwiesen. Es handelte sich hierbei um Folgezustände eines Cushing-Syndroms, einer primären oder sekundären ovariellen Insuffizienz bzw. eines Hypogonadismus. Hiervon zu trennen ist der vorübergehende Fettansatz bei Jugendlichen mit verzögerter Pubertät.

Bei der klinischen Untersuchung der Patienten, die größtenteils nur zur Abklärung der Adipositas eingewiesen wurden, fanden sich folgende Nebenbefunde: es stellte sich bei 42 % der Untersuchten ein Hypertonus mäßigen Grades heraus (wobei selbstverständlich der Armumfang berücksichtigt und der nach Riva Rocci gemessene Wert entsprechend korrigiert wurde). Müdigkeit, Dyspnoe, Gallenblasenerkrankungen und statische Beschwerden fanden sich im Durchschnitt häufiger als bei normalgewichtigen Personen.

Die Bestimmung der Transaminasen ergab bei den meisten adipösen Personen mit durchschnittlichen Werten von 20 - 25 mU/ml eine leichte Erhöhung. Die stichprobenartig durchgeführten Bromthaleinteste boten jedoch in keinem Fall Anhaltspunkte für eine ernsthaftere Leberfunktionsstörung.

Bei insgesamt 20 Patienten wurde auf Grund der erhöhten Transaminasen eine Leberblindpunktion durchgeführt, wobei die histologische Untersuchung in allen Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte Fettleber ergab.

Von 46 adipösen Patienten, bei denen wir die Blutlipide (16) bestimmten, wiesen 22 eine Hyperlipidämie auf, davon nur 4 Patienten eine isolierte Hypercholesterinämie, 18 dagegen erhöhte Neutralfette (Triglyceride)mit gleichzeitig mehr oder weniger erhöhtem Cholesterin.

2. Verhalten des Blutzuckers nach oraler Glucosebelastung

Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel allein ist kein verläßliches Kriterium für Glucosetoleranzstörungen. 85 % der Patienten mit pathologischer Glucoetoleranz hatten dabei normale Nüchtern-Blutzuckerwerte. Die Glucosetoleranz der untersuchten Patienten beurteilten wir daher nach dem Verlauf der Blutzuckerkurven während 3 Stunden nach oraler Gabe von 100 g Glucose. Wir zogen den oralen GTT dem intravenösen GTT nach CONARD (9) vor, weil er physiologischer ist, wenn auch eine mögliche unterschiedliche Resorption aus dem Darm zu berücksichtigen ist.

Tab. I: Oraler GTT mit 100 g Glucose bei 15 stoffwechselgesunden, normalgewichtigen Personen.
Mittelwerte mit Standardabweichung von Blutzucker (Bz), Plasmainsulin (IMI) und freien Fettsäuren (FFS) nüchtern und nach 1, 2 und 3 Stunden.

	Anzahl			Zeit		Einheit
	n	Nü	60′	120′	180′	
Bz	15	87±7	138±23	98±15	73±13	mg/100ml
IMI	15	14±10	103±44	58±17	31±22	µE/ml
FFS	15	565±81	320±70	280±80	298±70	µÄq/l

Ausgehend von den Werten der normalgewichtigen Kontrollpersonen (*) teilten wir alle Fettsüchtigen entsprechend ihrem Blutzuckerverhalten in vier Gruppen ein, deren Abgrenzung aus Tabelle II ersichtlich ist:
Patienten mit einem normalen Blutzuckerverhalten (I), mit leichter bis mäßiger Glucointoleranz (II), mit erheblicher Glucoseintoleranz bei noch normalen Nüchtern-Blutzuckerwerten (III) und Patienten mit klinisch manifestem Diabetes mellitus (IV).

Tab. II: Grenzwerte des Blutzuckeranstiegs während eines oralen GTT mit 100 g Glucose zur Einteilung der Glucosetoleranzstörungen bei Fettsüchtigen (n=105).

Gruppen	Anzahl		Bz-Konz. in mg%		
	n	Nü	60′	120′	180′
I. normale Gluc. tol.	39	< 110	< 180	< 120	< 110
II. leichte Gluc. intol.	32	< 110	> 180	> 120	> 110
III. schwere Gluc. intol.	18	< 120	> 210	> 200	> 140
IV. klinisch. Diabetes	16	> 120	> 210	> 200	> 140

* normales Vergleichskollektiv in Tabelle I

In die jeweilige Gruppe einer Glucosetoleranzstörung wurde eine Person nur dann eingestuft, wenn mindestens zwei der in Tabelle II angegebenen Grenzwerte überschritten wurden.

Tab. III: Mittelwerte mit Standardabweichung (±1s) des Blutzuckers während eines oralen GTT bei 105 fettsüchtigen Patienten, eingeteilt nach dem Grad ihrer Glucosetoleranzstörung.

Gruppen	Anzahl		Bz-Konz. in mg%		
	n	Nü	60′	120′	180′
Normalkollektiv	15	84± 7	138±23	98±15	73±13
I. norm. Gluc. tol.	39	85± 9	141±35	110±22	87±23
II. leichte Gluc. intol.	32	92±10	181±26	152±23	116±19
III. schwere Gluc. intol.	18	96±11	226±26	222±38	168±39
IV. klinisch. Diabetes	16	158±33	300±47	306±62	263±59

Eine normale Glucosetoleranz zeigte sich nur bei 39 Patienten (= 37 %). Die übrigen 63 % zeigten alle einen pathologischen oralen GTT und waren demnach latente bzw. manifeste Diabetiker. Bei den Fettsüchtigen mit normalem GTT handelte es sich vorwiegend um jüngere Personen; das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 27 Jahren, ihr mittleres Übergewicht von 42 % befand sich somit noch unter dem durchschnittlichen Übergewicht der Gesamtheit der Fettsüchtigen. Jüngere Menschen sind also noch eher in der Lage, trotz eines erheblich vermehrten Fettansatzes, eine normale Glucosetoleranz aufrechtzuerhalten. Dabei scheint auch die Frage, wie lange das Übergewicht bis dahin schon bestand, nicht ganz ohne Bedeutung zu sein, denn bei dieser Gruppe ist die Zeitdauer mit durchschnittlich 6 - 11 Jahren am niedrigsten (Tabelle IV).

Tab. IV: Durchschnittliches Alter, Übergewicht und Dauer des Übergewichtes in den einzelnen Gruppen mit unterschiedlicher Glucosetoleranzstörung bei 105 Fettsüchtigen.

Gluc. tol.-Gruppen	Anzahl n	mittl. Alter in Jahren	mittl. Übergew. in %	mittl. Dauer in Jahren	Signifikanz der Altersunterschiede I.	II.	III.
I. normale Gluc. tol.	39	27 Jahre	46 %	6 - 11	-		
II. leichte Gluc. intol.	32	35 Jahre	52 %	11 - 16	0,01		
III. schwere Gluc. intol.	18	43 Jahre	41 %	12 - 17	0,01	0,05	
IV. klinischer Diabetes	16	49 Jahre	35 %	19 - 24	0,001	0,01	n.s.

Eine Glucoseintoleranz mäßigen Grades bestand bei 32 der 105 Untersuchten. Der Nüchternblutzuckerspiegel war normal, die Blutglucosekonzentration nach 60 Minuten überstieg 180 mg% und nach 2 und 3 Stunden lagen die Werte noch über 120 mg% bzw. 110 mg%. Glucosurie trat nicht auf. Das Durchschnittsalter dieser II. Gruppe lag bei 35 Jahren und war, verglichen mit der normoglykämischen Gruppe der Übergewichtigen, signifikant erhöht. Das Durchschnittsübergewicht lag mit 52 % ebenfalls höher, aber nicht signifikant.

Die III. Gruppe von 18 Personen umfaßte definitionsgemäß solche Patienten, die ganz erhebliche Störungen der Kohlenhydrattoleranz unter oraler Belastung aufwiesen. Hier stieg der Blutzucker bei noch normalen Nüchternwerten nach einer Stunde weit über 210 mg% an und fiel im weiteren Verlauf deutlich verzögert ab. Der 2-Stunden-Wert betrug über 200 mg% und der 3-Stunden-Wert noch über 140 mg%. Eine Glucosurie war hier häufiger zu beobachten. Wie aus Tabelle IV ersichtlich, lag das Durchschnittsalter mit 43 Jahren über dem der vorhergehenden Gruppen. Auch der Zeitraum für das Bestehen des Übergewichtes war größer, das Übergewicht selbst wurde vergleichsweise geringer. Bei 16 der 105 adipösen Patienten bestand ein klinisch manifester Diabetes, der in 9 Fällen bisher nicht entdeckt worden war.

Der Blutzucker lag auch nüchtern im pathologischen Bereich, das heißt, über 120 mg% und während des oralen GTT fand sich nach 60, 120 und 180 Minuten eine extreme Hyperglykämie. Eine Glucosurie zeigte sich in allen Fällen.

3. Verhalten des Plasmainsulins nach oraler Glucosebelastung

Über die Ursache der festgestellten Glucosetoleranzstörungen bei Fettsüchtigen konnten durch die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut vor und nach Glucosebelastung neue Erkenntnisse gewonnen werden. Besonders aufschlußreich war in der vorliegenden Studie der Vergleich des Verhaltens von Insulin nach oraler Glucosebelastung zwischen dem Kollektiv der Normalpersonen und dem Kollektiv der Übergewichtigen.

Tab. V: Mittelwerte mit Standardabweichung (±1s) der Plasmainsulinkonzentrationen während eines oralen GTT bei 105 fettsüchtigen Patienten, eingeteilt nach dem Grad ihrer Glucosetoleranzstörung.

Gruppen	Anzahl n	Nü	IMI - Konz. in µE/ml 60′	120′	180′
Normalkollektiv	15	14±10	103± 44	58± 17	31± 22
I. normale Gluc.tol.	39	30±21	188± 95	145± 77	88± 68
II. leichte Gluc. intol.	32	29±16	244±138	236±145	143± 95
III. schwere Gluc. intol.	18	31±21	195±100	241±183	265±174
IV. Diab. ohne Insul.mangel	11	48±30	179±149	230±157	203±163
V. Diab. mit Insul.mangel	5	19±12	42± 30	43± 17	26± 15

Die Mittelwerte der Insulinkonzentration im Blut des Normalkollektivs mit ihrer biologischen Schwankungsbreite im Nüchternzustand sowie 60, 120 und 180 Minuten nach dem Glucosereiz wurden im folgenden als Normbereich der endogenen Insulinsekretion mit den Plasmainsulinwerten der Übergewichtigen verglichen und in Relation zu den verschiedenen Schweregraden der Glucosetoleranzstörung gesetzt (Tabelle V).

In Gruppe I fanden wir bei 25 der 39 fettsüchtigen Personen mit normaler Glucosetoleranz auch eine den Normalgewichtigen entsprechende Insulinsekretion. Bei 14 Patienten (= 36 %) aus dieser Gruppe zeigte sich jedoch das Plasmainsulin bereits deutlich erhöht. In Gruppe II (leichte Glucosetoleranzstörung) waren es 63,5 % und in Gruppe III (schwere Glucosetoleranzstörung) 72 % der Patienten, die nüchtern und im Verlauf des oralen GTT eine signifikante Erhöhung der Insulinkonzentrationen im Blut aufwiesen. In der Gruppe der Fettsüchtigen mit klinisch manifestem Diabetes (Gruppe IV) fanden sich alle drei möglichen Formen des Ausmaßes der endogenen Insulinsekretion. 5 der Untersuchten hatten einen Diabetes mit erhöhtem Insulinspiegel, 6 im "Normbereich" liegende Plasmainsulinwerte und 5 wiesen einen echten Insulinmangel auf.

Betrachtet man die endogene Insulinsekretion unabhängig vom Blutzuckerverhalten, so fanden sich bei den 105 untersuchten Fettsüchtigen 54 (= 52 %) mit einem Hyperinsulinismus, 46 (= 44 %) hatten im Normbereich liegende Insulinkonzentrationen und 5 (= 4 %) einen Insulinmangel (Tabelle VI).

Tab. VI: Vorkommen von normaler, erhöhter oder verminderter Insulinsekretion während eines oralen GTT in den einzelnen Gruppen mit unterschiedlicher Glucosetoleranz, dargestellt an 105 fettsüchtigen Personen.

Gruppen	Anzahl	Insulinsekretion		
	n	normal	erhöht	vermindert
I. normale Gluc. tol.	39	25	14	-
II. leichte Gluc. intol.	32	10	22	-
III. schwere Gluc. intol.	18	5	13	-
IV. klinischer Diabetes	16	6	5	5
insgesamt:	105	46	54	5

4. Verhalten der Freien Fettsäuren im Serum nach oraler Glucosebelastung

Bei insgesamt 72 der 105 adipösen Patienten wurde auch das Verhalten der freien Fettsäuren vor und nach Glucosebelastung untersucht. Die durchschnittlichen Werte der FFS, gemessen während eines oralen GTT im Serum fettsüchtiger Personen und ihr Vergleich zu den Serumkonzentrationen normalgewichtiger Personen sind aus Tabelle VII ersichtlich. Der Plasmaspiegel der FFS im Nüchternzustand war bei den fettsüchtigen Patienten mit 860 µÄq/l im Mittel gegenüber 560 µÄq/l bei den normalgewichtigen Kontrollpersonen signifikant erhöht. Auch nach Glucosebelastung lagen die freien Fettsäuren der Adipösen zu jeder Zeit um 200 - 300 µÄq/l höher als in dem Normalkollektiv. Die Streuung der Mittelwerte war bei den Übergewichtigen weitaus größer.

Tab.VII: Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) nüchtern und im Verlauf eines oralen GTT bei übergewichtigen Personen im Vergleich zu normalgewichtigen Personen. Mittelwerte ±1s

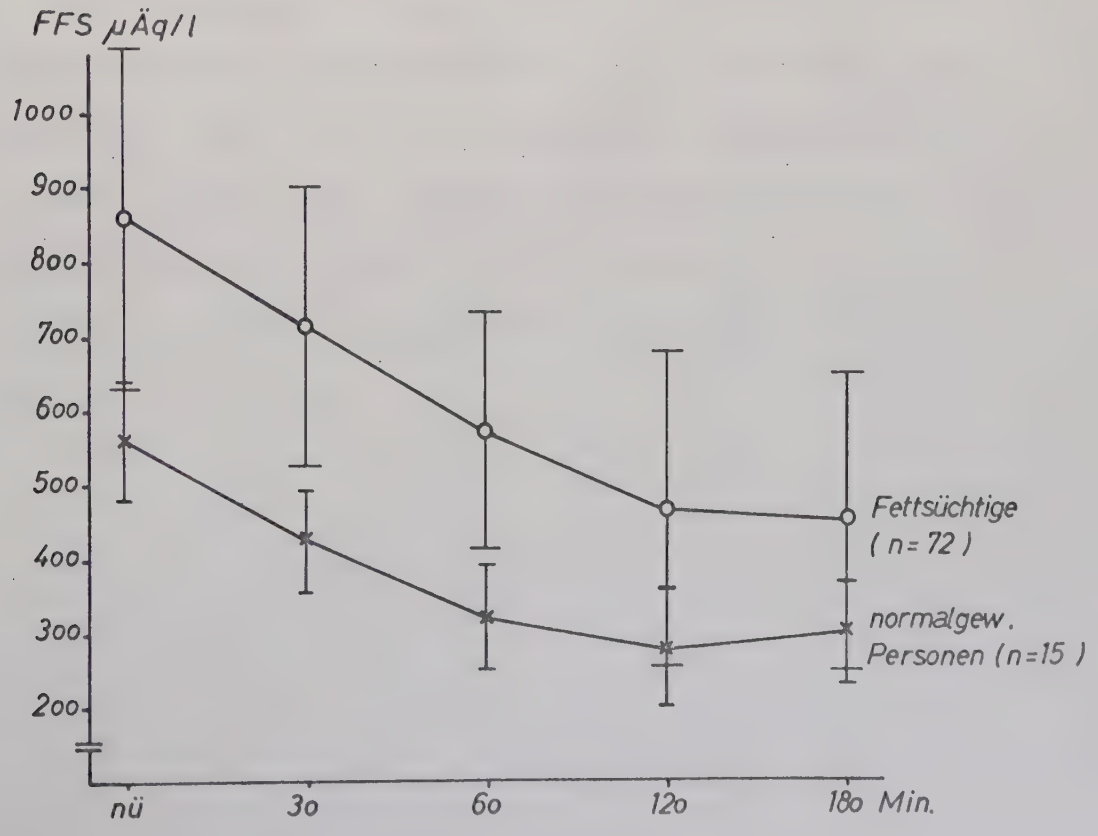
Gruppen	Anzahl		FFS-Konzentrationen in µÄq/l			
	n	Nü	30′	60′	120′	180′
normalgew. Personen	15	560± 81	424± 68	320± 70	280± 80	298± 70
übergew. Personen	72	860±233	716±193	573±167	465±218	447±209
Signifikanz (p<)		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Nur 27 % der untersuchten fettsüchtigen Patienten lagen mit ihren FFS-Konzentrationen im Normbereich, die überwiegende Mehrheit zeigte erhöhte Werte.

Nach oraler Glucosebelastung kommt es infolge des Blutzucker- und Insulinanstieges zu einer Hemmung der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, so daß der Plasmaspiegel an freien Fettsäuren allmählich absinkt. Bei beiden Gruppen war ein fast parallel verlaufender Abfall zu beobachten, jedoch auf einem unterschiedlichen Niveau, welches im gesamten Verlauf in etwa den unterschiedlichen Nüchternwerten entsprach (Abbildung 2).

Abbildung 2

Verhalten der freien Fettsäuren während eines oralen GTT bei Fettsüchtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Personen. Mittelwerte ± 1s



Die Abnahme der Konzentration an FFS unter oraler Glucosebelastung von nüchtern 560 µÄq/l auf 298 µÄq/l nach 3 Stunden entspricht einem Konzentrations-Abfall von 47 % bei den Normalgewichtigen und von 860 µÄq/l auf 447 µÄq/l einem Konzentrations-Abfall von 48 % bei den Fettsüchtigen.

Ein derartiger Konzentrations-Abfall der FFS nach oraler Glucosebelastung wird jedoch nur bei Fettsüchtigen mit ausreichender endogener Insulinsekretion beobachtet. Bei 5 fettsüchtigen Personen mit manifestem Diabetes mellitus auf dem Boden eines absoluten Insulinmangels verlief der Abfall der FFS nach Glucosegabe deutlich flacher und betrug nur 21 % vom Nüchternwert (Tabelle VIII).
Diese Tatsache ist darauf zurückzuführen, daß durch den Insulinmangel ein wesentlicher Faktor für die Lipolysehemmung im Fettgewebe fehlt. Auf Grund des Verhaltens der freien Fettsäuren nach Glucosebelastung läßt sich so bei pathologischem Blutzuckerverhalten feststellen, ob noch eine endogene Insulinsekretion in ausreichendem Maße vorhanden ist oder nicht.

Tabelle VIII

A. Diabetiker mit Insulinmangel

Name	FFS im Plasma in µÄq/l			
	Nü	30′	60′	120′	180′
1. G.H.	920	880	840	815	1000
2. B.A.	1030	930	825	680	645
3. R.A.	910	835	755	940	730
4. B.M.	895	790	720	590	655
5. E.Fr.	1100	980	1000	880	790

Der Nüchtern-Mittelwert mit Standardabweichung: 971±119
Der 3-Stunden-Mittelwert " " " : 764±145
Konzentrations-Abfall: 21 %

B. Diabetiker mit normalen oder erhöhten Insulinkonzentrationen

Name	FFS im Plasma in µÄq/l			
	Nü	30′	60′	120′	180′
1. M.A.	845	790	665	508	480
2. N.Kl.	765	670	580	440	340
3. L.K.	1090	925	700	590	425
4. Sch.J.	1040	940	760	595	590
5. S.E.	1200	1150	1065	920	735
6. F.Th.	670	500	385	200	235
7. B.H.	630	610	435	300	375

Der Nüchtern-Mittelwert mit Standardabweichung: 891±220
Der 3-Stunden-Mittelwert " " " : 454±169
Konzentrations-Abfall: 49 %

D. GLUCOSETOLERANZ UND PLASMAINSULIN IN ABHÄNGIGKEIT VON VERSCHIEDENEN FAKTOREN

Um die Abhängigkeit des Schweregrades der Glucosetoleranzstörung und des Ausmaßes der endogenen Insulinausschüttung (Sekretion) von anderen unterschiedlichen oder veränderlichen Größen bei Fettsüchtigen untersuchen und die Ergebnisse mit denjenigen anderer Autoren vergleichen zu können, wurden folgende zwei Parameter berechnet: 1. Als Maß der endogenen Insulinsekretion die Flächen unterhalb der Plasmainsulinkurven und 2. als Ausdruck der Glucosetoleranz die Flächen unterhalb der Blutzuckerkurven bei den einzelnen Patienten und in den vier verschiedenen Gruppen. Dabei gingen wir von folgender Formel (41) aus:

Gesamtinsulin: $I_{Fl} = 1/2\ I_o + I_{60} + I_{120} + 1/2\ I_{180}$

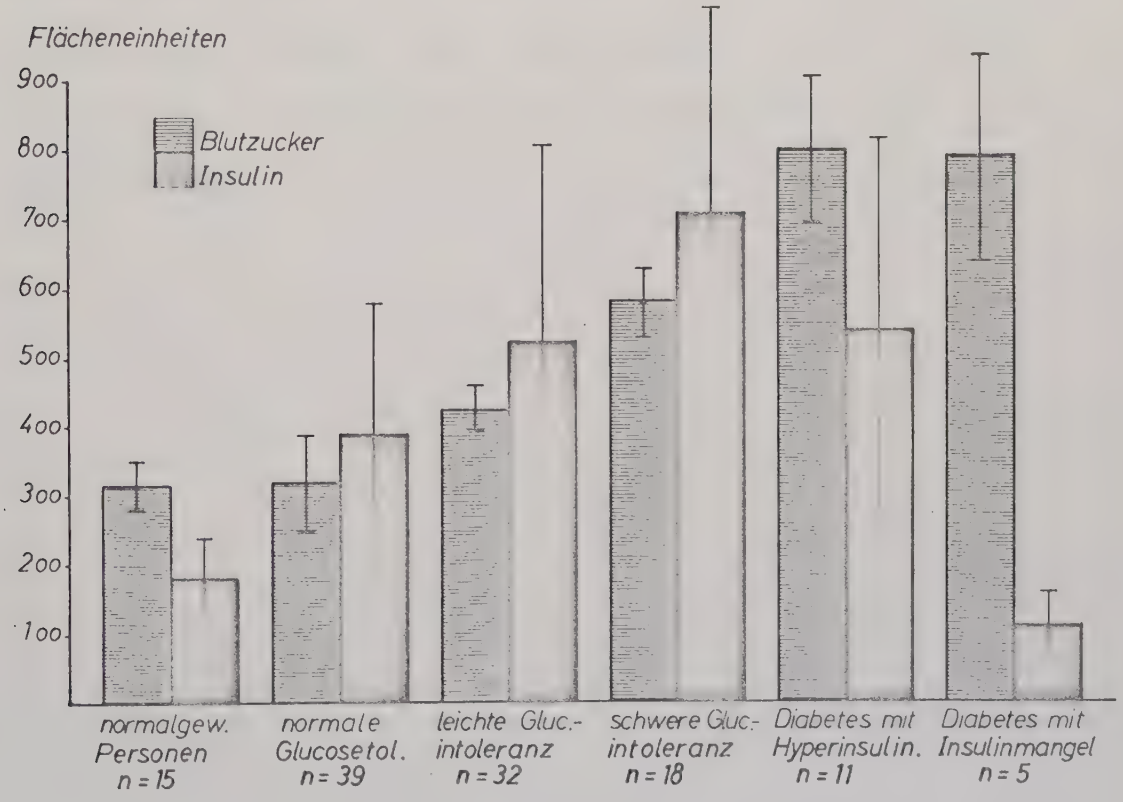
Gesamtblutzucker: $Bz_{Fl} = 1/2\ Bz_o + Bz_{60} + Bz_{120} + 1/2\ Bz_{180}$

Wobei I_{Fl} und Bz_{Fl} die graphisch darstellbaren Flächen unter den Insulin- bzw. Blutzuckerkurven während eines oralen GTT wiedergeben und I_o, I_{60}, I_{120} etc. die Konzentrationen von Insulin bzw. Blutzucker zu den Zeiten 0, 60, 120 und 180 Minuten darstellen.

Die Höhe des "totalen Insulinauswurfs" bei Fettsüchtigen im Verhältnis zu ihrem Blutzuckerspiegel zeigt Abbildung 3, die statistischen Signifikanzen erscheinen in Tabelle IX.

Abbildung 3

Blutzuckeranstieg und Insulinsekretion während eines oralen GTT über 3 Stunden bei 105 fettsüchtigen Personen, unterteilt nach ihrer Glucosetoleranz. Die dargestellten Säulen entsprechen dem Mittelwert der Flächen unter den Blutzucker- bzw. Insulinverlaufskurven ± 1 s



Trotz einer noch normalen Glucosetoleranz haben übergewichtige Personen im Vergleich zu unseren Kontrollpersonen eine signifikant höhere Insulinausschüttung. Wenn wir die einzelnen Gruppen miteinander vergleichen, so steigt die gemessene Gesamtinsulinmenge mit zunehmender Glucoseintoleranz signifikant an. Im Stadium des klinisch manifesten Diabetes zeigt sich eine deutlich verringerte Insulinsekretion, obwohl bei diesen Patienten drei Erscheinungsformen des Diabetes unterschieden werden müssen. 11 der 16 fettsüchtigen Diabetiker hatten eine gegenüber normalgewichtigen Personen signifikant erhöhte oder vergleichbar "normale" und 5 eine signifikant verminderte Insulinsekretion (Tabelle IX).

Tab. IX: Mittlere Werte des Gesamtblutzuckers und der Gesamtinsulinmenge während eines oralen GTT über 3 Stunden bei 105 Fettsüchtigen, unterteilt nach dem Grad ihrer Glucosetoleranzstörung und Vergleich mit dem Kollektiv normalgewichtiger Personen.
Mittelwerte ± 1s. Der Gesamtblutzucker nimmt definitionsgemäß signifikant zu, die eingetragenen Signifikanzen beziehen sich daher nur auf das Gesamtinsulin.

Glucose-tol.-Gruppen	Anzahl n	Gesamt-Bz	Gesamt-IMI	Signifikanzen (p <) Norm.k.	I.	II.	III.	IV.
Normal-kollektiv	15	315± 35	182± 58	-				
I. normale Gluc.tol.	39	319± 72	393±190	0,001				
II. leichte Gluc.intol.	32	427± 33	524±295	0,001	0,05			
III. schwere Gluc.intol.	18	583± 52	707±343	0,001	0,001	0,05		
IV. Diabetes ohne Insulinmangel	11	806±110	541±285	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	
V. Diabetes mit Insulinmangel	5	793±155	110± 50	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

In Übereinstimmung mit REAVEN et al. (41) können wir neben der quantitativen auch eine qualitative Beziehung zwischen Glucoseverhalten und Insulinanstieg im oralen GTT feststellen. Fällt die Glucosekonzentration zwischen der 1. und 2. Stunde rasch ab, so fällt auch das Insulin, nach einem Maximum in der 1. Stunde, genauso spontan ab. Dies kennzeichnet den Normalverlauf. Fällt die Glucosekonzentration dagegen nur verzögert ab, so wird sie von einem zwischen 1. und 2. Stunde konstant hohem Insulinspiegel begleitet. Bei erheblicher Glucosetoleranzstörung, bei der nach der 1. und 2. Stunde kein signifikanter Abfall des Blutzuckers erfolgt, steigt das Insulin fortlaufend an und erreicht erst nach 3 Stunden maximale Werte.

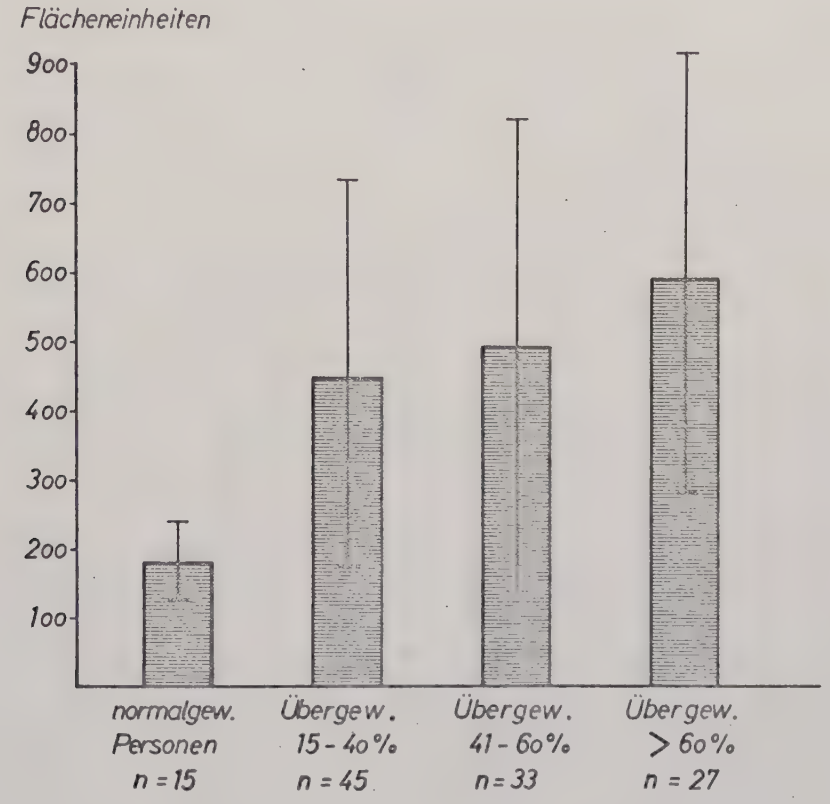
Über die Frage, ob eine direkte Beziehung zwischen dem Ausmaß des jeweiligen Übergewichtes und dem Verhalten des Plasmainsulins besteht, wurden bisher unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht. REAVEN et al. (41), HELGE et al. (24) und BUCHANAN et al. (7) sahen keine Korrelation zu dem Grad der Fettsucht. BAGDADE (3) und KNICK (30) dagegen beschrieben steigende Plasmainsulinkonzentrationen mit zunehmendem Übergewicht. VAGUE (52) hingegen sah die vermehrte Insulinsekretion nicht so sehr vom Übergewicht per se, sondern vielmehr von dem Verteilungstyp des Fettansatzes (androider und gynoider Fettsuchtstyp) abhängig.

Wir teilten die Patienten ihrem Übergewicht entsprechend in folgende Gruppen ein: die erste Gruppe repräsentiert das Vergleichskollektiv 15 normalgewichtiger Personen, in der zweiten Gruppe sind alle Patienten mit einem Übergewicht von 15 - 40 % zusammengefaßt, in der dritten Gruppe solche mit einem Übergewicht von 41 - 60 % und in der vierten alle Patienten, die ihr Sollgewicht um mehr als 60 % überschritten hatten.

Wie der Tabelle X entnommen werden kann, unterscheiden sich die einzelnen Gruppen der Übergewichtigen nicht signifikant in ihrer "Gesamtglucosemenge" (Fläche unter Bz.-Kurve). Der Bz.-Anstieg während eines oralen GTT liegt zwar bei allen Gruppen der Fettsüchtigen im Gegensatz zu dem Normalkollektiv im pathologischen Bereich, zeigt aber keine Abhängigkeit vom Ausmaß der Fettsucht. Betrachtet man dagegen die "Gesamtinsulinmenge" (Fläche unter der IMI-Kurve) in Abhängigkeit vom Grad der Fettsucht, so läßt sich schon eher eine Korrelation erkennen. Alle drei Gruppen der übergewichtigen Patienten haben gegenüber den normalgewichtigen Personen eine signifikante Erhöhung des "Gesamtinsulins" ($p < 0{,}001$). Die Abbildung 4 veranschaulicht die Höhe der Insulinsekretion während eines oralen GTT in Abhängigkeit vom Ausmaß der Fettsucht.

Abbildung 4

Höhe der Insulinsekretion während eines oralen GTT über 3 Std. in Abhängigkeit vom Grad der Fettsucht. Mittelwerte der Flächen unter den Insulinverlaufskurven ± 1 s. (1o5 Patienten)



Tab. X: Blutzucker- und Insulinanstieg während eines oralen GTT über 3 Stunden bei 105 fettsüchtigen Patienten, aufgeteilt nach der Höhe ihres Übergewichtes in %, und Vergleich mit normalgewichtigen Personen.
Die angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte der Flächen unter den Blutzucker- bzw. Insulinkurven ± 1 s dar.

Übergewicht in %	Anzahl	Gesamt-Bz	Gesamt-IMI	Signifikanzen des Gesamt-IMI		
				I.	II.	III.
I. normalgew. Personen	15	315 ± 35	182 ± 58			
II. 15 - 40 %	45	414 ± 101	450 ± 290	0,001		
III. 41 - 60 %	33	411 ± 128	480 ± 360	0,001	n.s.	
IV. über 60 %	27	435 ± 110	594 ± 330	0,001	0,01	0,05

Die Zunahme der Insulinsekretion in der dritten Gruppe (41 - 60 % Übergewicht) ist gegenüber der zweiten Gruppe (15 - 40 %) nicht signifikant. Dagegen ist sie statistisch gesichert in der vierten Gruppe mit $p < 0,01$ gegenüber der zweiten und dritten Gruppe. Es zeigt sich also ein signifikantes Anwachsen der Insulinausschüttung bei Patienten mit einem extremen Übergewicht von mehr als 60 % gegenüber den Patienten, die ihr Sollgewicht "nur" um 15 - 60 % überschreiten. Die Tendenz zu höheren Plasmainsulinkonzentrationen mit steigendem Übergewicht wird daraus ersichtlich.

Wir führten noch weitere statistische Untersuchungen durch, um herauszufinden, inwieweit noch andere Faktoren bei fettsüchtigen Patienten einen Einfluß auf das Verhalten von Blutglucose und Plasmainsulin zeigen.
Das Geschlecht der Personen war ohne Bedeutung. Männer und Frauen waren von Häufigkeit und Art der Stoffwechselstörungen gleichermaßen betroffen.
Dahingegen war es interessant, den Einfluß der Zeitspanne, über die das Übergewicht vor der Untersuchung schon bestanden hatte, auf Blutzucker und Insulinverhalten zu untersuchen. Da nach den Angaben der Patienten der genaue Zeitpunkt des Beginns und somit auch die genaue Dauer der Fettsucht nicht festzustellen war, teilten wir sie in Gruppen mit einer jeweils um 5 Jahre

zunehmenden Zeitdauer ein (Tabelle XI a und XI b). Mit zunehmender Dauer steigen die Bz.-Werte während des oralen GTT deutlich an (Tabelle XI a). Der Anstieg in den einzelnen Gruppen ist nicht immer statistisch zu sichern, es zeigt sich jedoch eine hochsignifikante Zunahme des Gesamt-Blutzuckers bei solchen Patienten, deren Übergewicht mehr als 20 Jahre bestanden hat, gegenüber den Patienten mit geringerer Fettsuchtsdauer.

Die Insulinsekretion während einer oralen Glucosebelastung zeigt ebenfalls mit zunehmender Dauer der Fettsucht ansteigende Werte. Wie aus Tabelle XI b ersichtlich, erreicht die Insulinausschüttung in der vierten Gruppe mit einer Zeitspanne von 16 - 20 Jahren ihr Maximum. Doch dann läßt sich in der Gruppe mit der längsten Fettsuchtsdauer, trotz weiter ansteigenden Bz.-Werten, eine plötzliche Abnahme der Insulinausschüttung feststellen. Der Abfall der Insulin-Gesamtmenge während eines oralen GTT ist in der Gruppe mit einer Fettsuchtsdauer von über 20 Jahren gegenüber allen anderen Gruppen signifikant.

Tab. XI a: Beziehungen zwischen der Dauer des Übergewichtes und der Glucose-Gesamtmenge (= Fläche unter den Blutzuckerkurven), Mittelwerte ± 1 s

Dauer des Übergewichtes	Anzahl	Gesamt-Bz.	Signifikanz (p<)				
			I	II	III	IV	V
I. 0 - 5 Jahre	17	363 ± 43	-				
II. 6 - 10 Jahre	25	416 ± 150	n.s.	-			
III. 11 - 15 Jahre	27	440 ± 143	0,05	n.s.	-		
IV. 16 - 20 Jahre	21	497 ± 166	0,01	n.s.	n.s.	-	
V. über 20 Jahre	15	721 ± 138	0,001	0,001	0,001	0,001	-

Tab. XI b: Beziehungen zwischen der Dauer des Übergewichtes und der Insulin-Gesamtmenge (= Fläche unter den Insulinkurven während eines oralen GTT), Mittelwerte ± 1 s

Dauer des Übergewichtes	Anzahl	Gesamt-Insulin	Signifikanz (p<)				
			I	II	III	IV	V
I. 0 - 5 Jahre	17	434 ± 208	-				
II. 6 - 10 Jahre	25	412 ± 223	n.s.	-			
III. 11 - 15 Jahre	27	529 ± 234	n.s.	n.s.	-		
IV. 16 - 20 Jahre	21	620 ± 241	0,05	0,01	n.s.	-	
V. über 20 Jahre	15	244 + 203	0,05	0,05	0,001	0,001	-

Vergleicht man die verschiedenen Altersgruppen in Tabelle XII miteinander, so fällt hier eine mit steigendem Alter stetig zunehmende Bz.-Konzentration während des oralen GTT auf (in Tabelle XII aus der steigenden "Bz.-Gesamtmenge" ersichtlich), das heißt, die Glucosetoleranz verschlechtert sich, wie auch in geringerem Umfang bei Normalgewichtigen infolge des zunehmenden Lebensalters zu beobachten ist. Betrachtet man die Insulinausschüttung in den verschiedenen Altersgruppen, so zeigen sich sowohl bei den ganz jungen Patienten zwischen 10 und 20 Jahren als auch noch bei den älteren Patienten zwischen 40 und 50 Jahren die höchsten Insulinkonzentrationen. Bei fettsüchtigen Patienten jenseits des 50. Lebensjahres ist die Insulinausschüttung auf den Glucosereiz signifikant vermindert (Tabelle XII).

Tab. XII: Blutzucker- und Insulinanstieg während eines oralen GTT über 3 Stunden bei 105 fettsüchtigen Patienten, aufgeteilt nach ihrem Alter. Die angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte der Flächen unter den Blutzucker- bzw. Insulinkurven ± 1 s dar.

Altersgruppen	Anzahl	Gesamt-Bz	Gesamt-IMI
10 - 20 Jahre	19	379 ± 86	492 ± 288
21 - 30 Jahre	20	377 ± 114	427 ± 220
31 - 40 Jahre	24	421 ± 105	472 ± 230
41 - 50 Jahre	24	577 ± 220	571 ± 245
über 50 Jahre	18	600 ± 168	402 ± 290

Ohne Zweifel besteht eine Schwierigkeit bei der Beurteilung von Glucosetoleranzstörungen und Insulinsekretion in ihrer Abhängigkeit von der Dauer der Fettsucht bzw. dem Einfluß des Alters, da beides ja parallel verlaufen muß.
Der Zeitpunkt des Auftretens einer Fettsucht beeinflußt das Ausmaß der Glucosetoleranzstörung insofern, als bei jüngeren Personennach Beseitigung des Übergewichtes eine vollständige Normalisierung der Stoffwechselstörung zu erreichen ist (Beispiel: erhebliche Fettsucht zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr), während bei älteren Personen, wenn die Fettsucht zwischen 40 und 50 Jahren (Klimakterium) auftritt und beispielsweise über 10 Jahre besteht, bereits eine irreversible Schädigung der endogenen Insulinsekretion auftreten kann.

Einen weiteren Faktor, der sich auf die Glucosetoleranz und die Plasmainsulinkonzentration auswirken kann, stellt die einseitige Ernährungsweise dar, bei der die Kohlenhydrate überwiegen. Die Entstehung der Fettsucht wird dadurch begünstigt und es kann eine vorzeitige Erschöpfung der insulinproduzierenden Beta-Zellen eintreten.

E. THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ-STÖRUNGEN BEI FETTSÜCHTIGEN

Die Tatsache, daß bei Fettsüchtigen Glucosetoleranzstörungen und Hyperglykämien vorwiegend mit einem Hyperinsulinismus oder zumindestens noch mit ausreichender endogener Insulinsekretion einhergehen, weist darauf hin, daß bei diesen Patienten eine Hemmung der biologischen Aktivität des eigenen Insulins im Organismus vorliegen muß und veranlaßt uns zu entsprechenden therapeutischen Konsequenzen, die sich wesentlich von der Behandlung eines echten Insulinmangeldiabetes unterscheiden. Zahlreiche Beobachtungen liegen vor, daß Hyperglykämien und Glucosetoleranzstörungen bei Übergewichtigen sich nach entsprechender Reduzierung des Übergewichtes unter streng kalorienarmer Diät vollständig normalisieren. Das bedeutet, das endogene Insulin erreicht wieder seine volle biologische Aktivität. Somit ist die erste therapeutische Konsequenz die diätetische Beratung und ambulante ärztliche Überwachung unter laufenden Gewichtskontrollen. Bei entsprechendem Verständnis und gutem Willen des Patienten können hier therapeutische Erfolge erzielt werden, die Schwierigkeiten der Einhaltung einer solchen konsequenten Diät über lange Zeit sind jedoch allgemein bekannt. Der Hyperinsulinismus bei diesen übergewichtigen

Patienten erklärt auch die Beobachtung, daß sie immer wieder unter einem quälenden Hungergefühl leiden, wenn sie nicht in kurzen Zeitabständen essen. Sie sind einem circulus vitiosus unterworfen, der häufig schwer zu durchbrechen ist. Fettsüchtigen Patienten mit Hyperglykämien Sulfonylharnstoffe oder sogar Insulin zu verordnen, ist sicher in den meisten Fällen verkehrt. Auf Grund eigener Erfahrungen und derjenigen von anderen Arbeitsgruppen scheint hier ein Indikationsgebiet für die Gabe von Biguaniden vorzuliegen.

Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen haben die blutzuckersenkenden Guanidinderivate keinen Einfluß auf die endogene Insulinsekretion. Ihre therapeutische Wirkung ist immer an das Vorhandensein von endogenem oder exogenem Insulin gebunden. Sicher beruht nach heutigen Kenntnissen die Blutzuckersenkung nicht einfach auf einer Steigerung der anaeroben Glykolyse, wie lange Zeit angenommen wurde. Die heute vorliegenden experimentellen und klinischen Befunde reichen noch nicht aus, um eine klare Vorstellung vom Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Guanidinderivate zu ermöglichen. Die Abhängigkeit der meisten Effekte, insbesondere die Blutzuckersenkung, von der Anwesenheit endogenen oder exogenen Insulins wirft die Frage auf nach Insulinumsatz, Insulinaggregation sowie der Bindung von Insulin an Zellstrukturen und

Serumproteine und ihre Beeinflussung durch Guanidinderivate. So ist auf der einen Seite eine günstige Beeinflussung der biologischen Aktivität des Insulins an peripheren Geweben zu diskutieren, auf der anderen Seite scheint aber auch eine Beeinflussung der Glucoseresorption im Darm durch Biguanide zu bestehen. Ob es sich hierbei um eine echte Glucoseresorptionshemmung oder aber um eine beschleunigte Glykolyse in der Darmwand selbst handelt, ist noch nicht eindeutig entschieden.

Wegen der erheblichen Schwierigkeiten, übergewichtige Patienten erfolgreich diätetisch einzustellen, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen ein medikamentöser Therapieversuch mit Biguaniden durchgeführt. Im Gegensatz zu den sogenannten "Appetitzüglern" scheint diese Substanz physiologischer in den gestörten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Fettsüchtigen einzugreifen und den oben beschriebenen "circulus vitiosus" zu durchbrechen.

Aus den 105 von uns untersuchten übergewichtigen Patienten wählten wir als Vorstudie je 20 Personen aus, die sowohl einen pathologischen GTT als auch erhöhte Plasmainsulinwerte aufwiesen. Eine Gruppe (I) von 20 Personen erhielt nur eine Reduktionsdiät von ca. 1200 Cal. (53 % KH, 12 - 15 % Eiweiß und 35 % Fett) und die zweite Gruppe (II) zusätzlich 2 x 100 mg Silubin retard (*) - Buformin - (1-Butyl-biguanid-hydrochlorid) morgens und abends.

Um systematische Fehler bei der Auswahl der Patienten für die alleinige Diät- und die kombinierte Diät-Buformin-Behandlung zu vermeiden, teilten wir die Patienten, so wie sie in die Klinik kamen, abwechselnd der einen oder anderen Gruppe zu.
Unter den anfänglich 20 Patienten in jedem Kollektiv trat während der 12-monatigen Beobachtungszeit eine unerwartet hohe Verlustquote ein, da entweder die vorgeschriebene Diät in keiner Weise eingehalten wurde oder die Patienten nicht wieder erschienen, bzw. nicht mehr erreichbar waren (weites Einzugsgebiet für die Universitätsklinik).

* Chemie Grünenthal GmbH, Stolberg

So waren es in der Diätgruppe nach 3 und 12 Monaten nur noch 14 Patienten und in dem mit Buformin behandelten Kollektiv nach 3 Monaten 17 und nach 12 Monaten nur noch 10 Patienten, bei denen wir die Stoffwechseluntersuchungen wiederholen konnten.

Bei 8 der mit Buformin behandelten Fettsüchtigen wiederholten wir zur Vororientierung bereits nach 4 Wochen eine entsprechende Stoffwechseluntersuchung, die erhaltenen Ergebnisse sind auf den Abbildungen 5 bis 7 graphisch dargestellt.

Abbildung 5

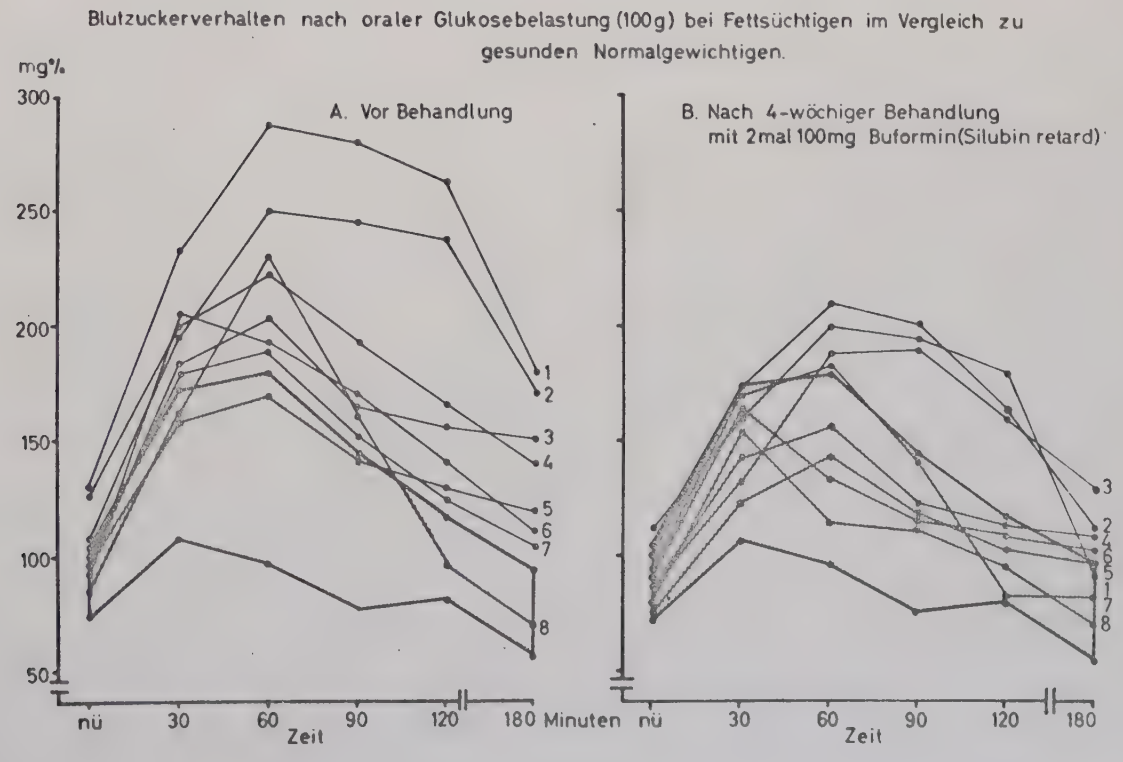
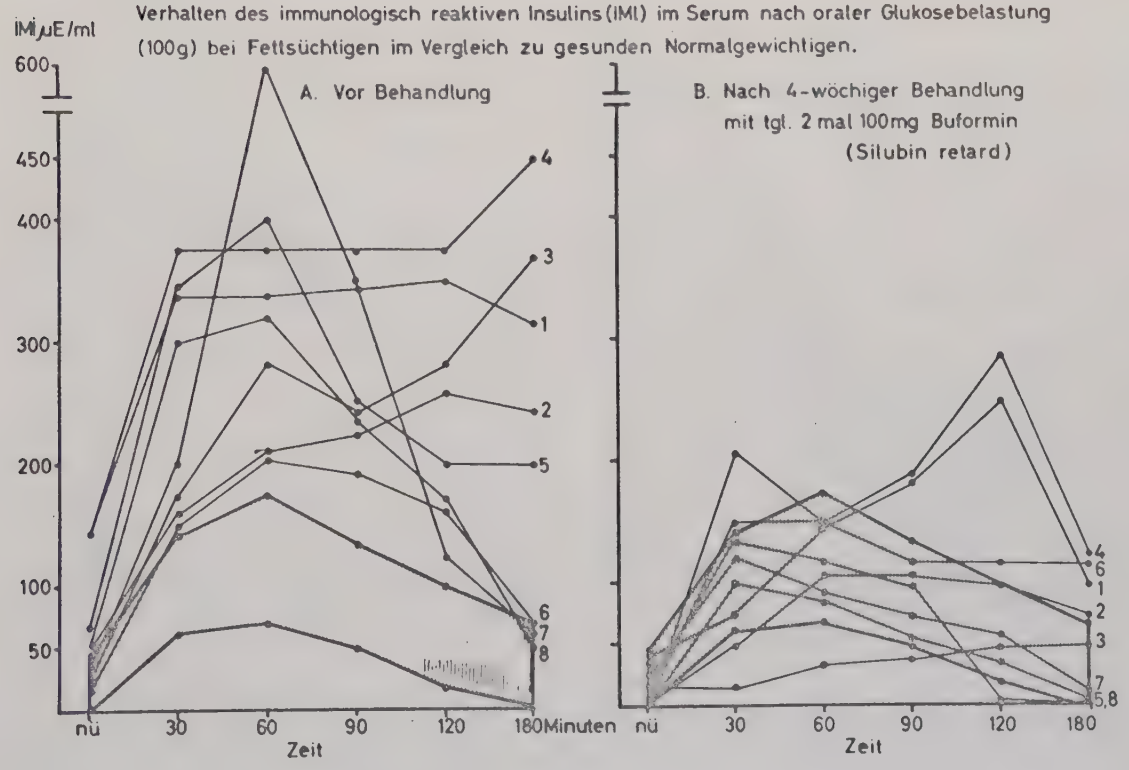


Abbildung 5 zeigt das Blutzuckerverhalten der 8 fettsüchtigen Patienten nach oraler Glucosebelastung vor und nach der Therapie mit Buformin. Als Normalbereich (in den Abbildungen schraffiert) gelten die arithmetischen Mittelwerte mit der biologischen Schwankungsbreite $\pm$ 2 s (Standardabweichung) des Kollektivs gesunder normalgewichtiger Personen. Die Glucosetoleranz war bereits nach 4 Wochen bei 5 der 8 Patienten vollkommen normalisiert und bei 3 deutlich gebessert. Bei diesen Untersuchungen war ein verzögerter Bz-Anstieg unter Buformin nicht zu erkennen, wenn man das Verhalten der Bz-Kurven innerhalb der ersten 60 Minuten vergleicht.

Mit Verbesserung der Glucosetoleranz kam es unter Buformin in der Mehrzahl der Fälle gleichzeitig zu einer Senkung der Plasmainsulinspiegel bis in den Normbereich (Abbildung 6). Daraus läßt sich ersehen, daß durch diese Substanz die biologische Aktivität des Insulins in der Peripherie verbessert wird.

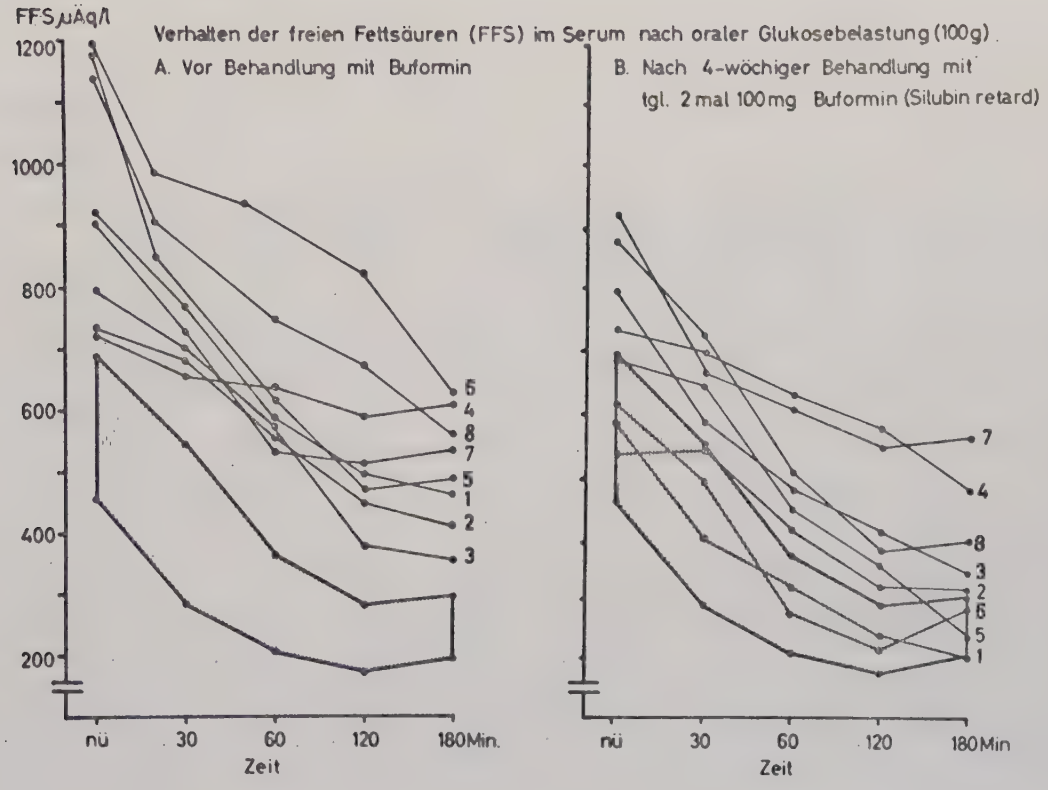
Abbildung 6



Verhalten des immunologisch reaktiven Insulins (IMI) im Serum nach oraler Glukosebelastung (100g) bei Fettsüchtigen im Vergleich zu gesunden Normalgewichtigen.

Auch die freien Fettsäuren im Plasma und ihr Verhalten nach oraler Glucosebelastung wiesen bereits nach 4 Wochen eine weitgehende Normalisierung auf (Abbildung 7).

Abbildung 7



In Tabelle XIII sind die einzelnen Patienten noch einmal zusammengefaßt hinsichtlich Alter, Übergewicht und den einzelnen Werten vor und nach der Behandlung. 2 Patienten hatten während der Therapie 2 kg zugenommen, trotzdem zeigten auch sie keinen Unterschied gegenüber den anderen im Abfall des Blutzuckers, des Plasmainsulins und der freien Fettsäuren.

Tabelle XIII

Nr.	Name	Alter in Jahren	Übergew. in %	Gewichtsabnahme in kg	Plasmainsulin uE/ml nüchtern und nach 60 min. vor		nach	Blutzucker mg% nüchtern u. nach 120min. vor		nach	FFS nüchtern u. n. 120min vor		nach
1	S. J. ♂	46	39 %	- 3	145	-	0	128	-	115	915	-	580
					335	-	150	263	-	196	495	-	240
2	B. J. ♀	37	40 %	- 3	50	-	0	99	-	88	790	-	880
					200	-	110	238	-	122	385	-	370
3	St. D. ♂	50	43 %	+ 2	25	-	10	97	-	88	725	-	530
					280	-	25	162	-	156	450	-	330
4	H. D. ♂	21	83 %	- 4	145	-	40	125	-	104	745	-	800
					375	-	140	166	-	163	375	-	575
5	R. Ch. ♀	17	70 %	- 5	55	-	0	96	-	75	1180	-	900
					350	-	85	124	-	102	670	-	380
6	L. E. ♂	20	70 %	- 8	20	-	0	94	-	90	1230	-	700
					200	-	150	137	-	110	440	-	360
7	Ch. W. ♂	24	71 %	+ 2	50	-	10	99	-	96	915	-	950
					320	-	120	123	-	81	500	-	550
8	Sch. R. ♂	39	44 %	- 1	30	-	25	86	-	80	1190	-	610
					600	-	95	70	-	97	825	-	240

Die einzelnen Parameter der Stoffwechseluntersuchungen in Gruppe I (Diät) nach 3 und 12 Monaten im Vergleich zu den Befunden ihrer Erstuntersuchung sind in Tabelle XIV zusammengefaßt.

Tab. XIV: Mittelwerte des Blutzuckers, des Plasmainsulins und der Freien Fettsäuren von Gruppe I (Diät).

Zeitpunkt	Anzahl n	mittl.Gew. in kg	Bz.-Mittelwerte in mg% ± 1 s Nü	60′	120′	180′
0	20	100,0+13,6	86± 9	165± 38	139± 39	107± 45
3 Mo	14	95,7+12,5	88± 9	160± 40	127± 28	91± 24
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 Mo	14	92,2+12	87± 11	161± 48	138± 45	111± 32
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			IMI-Mittelwerte in µE/ml ± 1 s			
0	20		48± 28	295± 94	324±128	220±167
3 Mo	14		33± 28	242±140	205±163	123±131
Signifikanz			n.s.	n.s.	0,05	n.s.
12 Mo	14		17± 12	175±103	140±84	83± 74
Signifikanz			<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
			FFS-Mittelwerte in µÄq/l ± 1 s			
0	20		765±196	536±222	446±196	416±205
3 Mo	14		761±170	547±210	430±186	384±171
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 Mo	14		876±173	572±162	411± 95	398±111
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bezüglich der Glucosetoleranz war trotz einer Gewichtsreduktion keine signifikante Besserung zu erkennen, bei den Plasmainsulinspiegeln hingegen zeigte sich in dieser Gruppe nach 12 Monaten eine signifikante Abnahme. Ein wesentliches Absinken der FFS-Konzentration im Serum war in dieser Gruppe nicht zu beobachten.

Der Einfluß auf die Stoffwechselparameter in Gruppe II (Diät und Buformin) ist in Tabelle XV veranschaulicht. Im Gegensatz zu Gruppe I war hier nach 3 Monaten eine deutliche und teilweise signifikante Besserung der Glucosetoleranz ersichtlich. Das erhöhte Plasmainsulin hatte sich in diesem Zeitraum weitgehend normalisiert und auch der Fettsäurespiegel war abgefallen. Diese therapeutischen Erfolge konnten über 12 Monate gehalten werden. Wenn wir die Patienten vor der kombinierten Diät-Buformintherapie einer der anfangs aufgestellten vier Gruppen von Glucosetoleranzstörungen (I - IV) zuordnen wollten, so gehörten sie auf Grund ihrer Plasmainsulinkonzentrationen vor Behandlung in die Gruppe III (schwere Glucosetoleranzstörung) und nach 3 bzw. 12 Monaten in die Gruppe I.

Selbstverständlich sind diese Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren, da die untersuchten Kollektive noch zu klein sind und sich vor allem während der Beobachtungszeit eine unerwartet hohe Verlustquote in beiden Gruppen auswirkte.

Tab. XV: Mittelwerte des Blutzuckers, des Plasmainsulins und der Freien Fettsäuren von Gruppe II (Diät und Buformin).

Zeitpunkt	Anzahl n	mittl.Gew. in kg	Bz.-Mittelwerte in mg% ± 1 s Nü	60′	120′	180′
0	20	104,0±20,2	93± 10	191± 40	151± 47	118± 35
3 Mo	17	99,3±18	88± 7	161± 33	134± 36	96± 19
Signifikanz			n.s.	0,05	n.s.	0,05
12 Mo	10	91,0±23,6	89± 8	166± 34	142± 38	95± 33
Signifikanz			n.s.	<0,05	n.s.	<0,05
			IMI-Mittelwerte in µE/ml ± 1 s			
0	20		45± 30	283±131	308±173	256±202
3 Mo	17		25± 20	171± 99	181±136	100± 81
Signifikanz			0,05	0,01	0,05	0,01
12 Mo	10		20± 13	176± 68	194±122	91± 88
Signifikanz			<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
			FFS-Mittelwerte in µÄq/l ± 1 s			
0	20		834±126	608±128	500±163	420±116
3 Mo	17		754+158	518+124	392+121	375+152
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 Mo	10		759± 55	510± 73	371± 64	351± 67
Signifikanz			n.s.	<0,05	<0,01	n.s.

F. DISKUSSION UND BESPRECHUNG DES SCHRIFTTUMS

Wir kennen noch längst nicht alle Ursachen für die Entstehung einer Adipositas, doch können wir heute einige pathophysiologische Mechanismen und auch manche exogene und endogene Faktoren objektivieren, die bei der Entstehung und Unterhaltung der Fettsucht eine Rolle spielen. Eine wesentliche Bedeutung kommt dem Fett/Muskel-Verhältnis im Organismus zu, das normalerweise in einem dynamischen Gleichgewicht steht. Bei einem normalgewichtigen Mann liegen ungefähr 14 % des Gesamtgewichtes als Fettdepots vor. Aus dem Anteil der Fettmasse zum Anteil der Muskelmasse ergibt sich der Fett/Muskel-Quotient. Bei der Frau ist dieser Quotient etwa dreimal höherals beim Mann, bedingt durch erhöhten Fettanteil und verminderte Muskelmasse. Zweifellos liegt hierfür die Ursache in dem unterschiedlichen Gleichgewicht der Sexualhormone (Androgene, Östrogene, Gestagene) und seine Beeinflussung durch die Hypophyse (Gonadotropine, ACTH usw.) und das Zwischenhirn ("releasing-factors"). Eine Änderung oder Störung dieses Gleichgewichtes verursacht eine Änderung des Fett/Muskel-Quotienten meist zu Gunsten der Fettgewebsmasse.

So finden wir eine Neigung zur Fettsucht bei verzögerter Pubertät, bei primärem oder sekundärem Hypogonadismus, im Klimakterium der Frau oder des Mannes, ferner auch bei Zwischenhirnlaesionen oder bestimmten hormonproduzierenden Tumoren bzw. Adenomen.
Die Sexualhormone scheinen einmal einen Einfluß auf den Energiebedarf des Organismus zu haben und zum andern die Art bzw. die Lokalisation des Fettansatzes zu bestimmen. So unterscheiden z.B. VAGUE et al.(53,54) eine androide und gynoide Fettsuchtsform, die sich auch unterschiedlich in ihrem Energiebedarf (Substratumsatz; Enzymaktivitäten) verhalten sollen.
Von diesen primär endokrinen Fettsuchtsformen, durch Störung des Gleichgewichtes der Sexualhormone hervorgerufen, unterscheidet sich die Fettsucht beim Cushing-Syndrom insofern, als hier primär die Glucocorticoide den Fett/Muskel-Quotienten durch ihre katabole Eiweißwirkung ändern. Muskel- und Knocheneiweiß werden abgebaut und über die glucotropen Aminosäuren wird in erheblich verstärktem Maße Glykogen in der Leber gebildet (Glukoneogenese). Eine erhöhte Glukoneogenese muß eine verstärkte Glykogenolyse zur Folge haben, wodurch Glukose aus der Leber freigesetzt wird, die mit Hilfe des Insulins als Fett (Triclyceride) wieder gespeichert wird. Der typische Fettansatz beim Cushing-Syndrom wird durch die unterschiedliche Ansprechbarkeit

der verschieden lokalisierten Fettgewebe hervorgerufen. So findet sich eine besonders hohe Stoffwechselaktivität sowohl in Richtung der Lipogenese als auch in Richtung der Lipolyse im Wangen-, Nacken- und Bauchfettgewebe.

Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne einer Unterfunktion haben einen Einfluß auf die Enzymaktivitäten im allgemeinen und können darüber die Funktion endokriner Drüsen und so indirekt und direkt den Stoffwechsel und das Körpergewicht beeinflussen.

Fettsucht bei primärem Hyperinsulinismus infolge Inselzelladenoms ist verhältnismäßig selten und findet sich nur dann, wenn die hypoglykaemische Symptomatik über lange Zeit durch Gaben von Kohlenhydraten zu beeinflussen versucht wird.

Von der primär endokrinen Fettsucht können wir wahrscheinlich noch eine vererbbare Form der Fettsucht unterscheiden, bei der entweder lokal oder im gesamten Organismus die Fettzellen in erhöhter Zahl angelegt sind und als deren Folge auch vermehrt Fett eingelagert werden kann.

Normalerweise sind die Fettzellen in bestimmter Anzahl im Organismus angelegt und vermehren sich nicht mehr wesentlich, sondern nehmen nur an Größe zu. Durch vermehrte Nahrungszufuhr oder normale Nahrungsaufnahme bei verminderter körperlicher Aktivität oder durch Abnahme des Energiebedarfes infolge endokriner oder enzymatischer Störungen kann die Größe der einzelnen Fettzelle um etwa das Siebenfache zunehmen (45).

Die häufigste Ursache der Fettsucht ist unter Berücksichtigung aller dieser Faktoren ohne Zweifel die Überernährung, das heißt, eine Energiebilanz zu Gunsten des Überschusses. Infolge der Änderung des Fett/Muskel-Quotienten kommt es wahrscheinlich über einen veränderten Hormonbedarf oder Hormonstoffwechsel sekundär zu einer Störung des endokrinen Gleichgewichtes. Nach heutigem Wissen müssen wir deshalb folgende Fettsuchtsformen unterscheiden:

I. Fettsucht durch absolut oder relativ erhöhte Nahrungsaufnahme mit sekundärer endokriner Störung.

II. Fettsucht durch verminderten Energieverbrauch infolge primär endokriner Störung oder Enzymdefekten.

III. Erbliche Fettsucht mit generalisierter oder lokalisierter vermehrter Anlage von Fettzellen.

Nach unseren Untersuchungen ist die häufigste Form der Fettsucht die Überernährung, die primär ohne endokrine Störungen entsteht, erst sekundär zu Stoffwechselstörungen Anlaß gibt und sich dann endokrin manifestiert. Unsere Untersuchungen zeigen auf Grund eingehender anamnestischer Erhebungen, daß bei 105 Patienten im wesentlichen eine Hyperphagie meist in Verbindung mit einer qualitativ falsch zusammengesetzten Ernährung (58 %) sowie Schwangerschaften (23 %), Klimakterium (9 %), mangelnde körperliche Aktivität (15 %) und zum geringsten Teil endokrine Störungen (8 %) die Ursachen der Fettsucht waren.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, wie häufig Glucosetoleranzstörungen bei Fettsüchtigen vorkommen, welcher Art sie sind und welche therapeutischen Konsequenzen daraus gezogen werden können. Eine Beeinträchtigung der Glucosetoleranz bei Fettsucht ist schon seit langem bekannt und wurde inzwischen vielfach bestätigt (12, 13, 17, 33, 42, 48, 54). Bei unseren 105 untersuchten Patienten hatten 63 % eine mehr oder weniger starke Glucosetoleranzstörung, darunter 9 bisher nicht erkannte manifeste Diabetiker. Die Glucosetoleranzstörung ging bei 44 % mit normalem Insulin, bei 52 % mit erhöhtem und bei 4 % mit erniedrigtem Insulinspiegel einher. Auf Grund

dieser Tatsache müssen Glucosetoleranzstörungen bei Fettsüchtigen von einem echten Insulinmangel-Diabetes unterschieden werden.

Bei Prüfung der Abhängigkeit der Stoffwechselstörungen von Grad und Dauer der Adipositas ergab sich eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Übergewicht und der Menge des ausgeschütteten Insulins. Mit zunehmender Dauer des Übergewichtes verschlechtert sich die Hyperglykämie, gleichzeitig kommt es nach der über Jahre maximal stimulierten endogenen Insulinsekretion allmählich zu einer Erschöpfung der insulinproduzierenden Zellen im Pankreas und damit zu einem Abfall des Insulinspiegels im peripheren Blut. Es besteht somit bei übergewichtigen Patienten ein fließender Übergang von noch normaler Glucosetoleranz mit Hyperinsulinismus über Glucosetoleranzstörungen mit Hyperinsulinismus zum manifesten Insulinmangel-Diabetes. Auch aus der Statistik von JOSLIN (27) geht hervor, daß 85 % der erwachsenen Diabetiker zunächst fettsüchtig waren.

Die Glucose-Assimilationsrate im Blut wird sowohl von der Menge des ausgeschütteten Insulins als auch von seiner biologischen Aktivität an peripheren Geweben bestimmt. Da bei der Fettsucht zumeist ein Hyperinsulinismus besteht, ist die Ursache von Glucosetoleranzstörungen in einer verminderten Effektivität des endogenen Insulins zu suchen. Zur Erklärung hierfür werden heute verschiedene Theorien diskutiert. Eine gesteigerte periphere Insulinresistenz (5), das Auftreten von Insulin-Antagonisten vom Typ des Synalbumins, das mit der B-Kette des Hormons verknüpft ist (56), primäre Anomalien des Insulins (46) oder humorale Faktoren wie Fettsäuren und Triglyceride (24, 40, 49, 55) werden für die verminderte biologische Insulin-Aktivität verantwortlich gemacht. Diese Antagonisten hemmen jedoch in erster Linie die Wirkung des Insulins auf das Muskelgewebe, nicht aber seine Wirkung auf das Fettgewebe. Insulin ist neben dem blutzuckersenkendem Prinzip vor allem auch das einzige Hormon der Lipogenese und bei Erhöhung der Insulinkonzentration tritt stets auch eine Hemmung der Lipolyse ein, wie in zahlreichen experimentellen Untersuchungen in vitro bewiesen werden konnte (5, 20, 28).

Es gibt keinen Beweis dafür, daß Hyperinsulinismus eine primäre Ursache für die Entstehung der Fettsucht darstellt. Der allmählich ansteigende Plasmainsulingehalt bei Fettsüchtigen muß adaptiver Natur sein. Der Hyperinsulinismus bei diesen übergewichtigen Patienten erklärt auch die Beobachtung des ständigen Hungergefühls bei solchen Patienten, was sie wiederum zu weiterem Essen veranlaßt und wodurch der circulus vitiosus geschlossen wird.

Zur Klärung der Frage, warum es bei zunehmender Fettsucht zu Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels kommt, stellten SALANS et al. (45) Untersuchungen über Beziehungen zwischen Glucosetoleranz und Insulinwirkung in Abhängigkeit von der Fettzellgröße an. Sie fanden eine verminderte Insulinempfindlichkeit bei übergewichtigen Personen, die nicht durch eine zahlenmäßige Vermehrung der Fettzellen bedingt war, sondern durch ein vergrößertes Volumen der einzelnen Zellen selbst. In-vitro-Versuche zeigten an Fettzellen mit kleinem Durchmesser von Jugendlichen eine insulinstimulierte Steigerung der Glucoseoxydation um 150 %, bei Zellen von normalgewichtigen Erwachsenen eine Steigerung um 110 % und an Zellen von Fettsüchtigen mit hohem Fettgehalt

nur eine Erhöhung um 50 %. Konnten die Fettzellen übergewichtiger Patienten durch Gewichtsreduktion verkleinert werden, so zeigten sie wieder eine verbesserte Ansprechbarkeit auf Insulin und ihre Glucoseoxydationsrate lag mit etwa 150 % im Normbereich.

Eine Reihe von Autoren (19, 28, 38, 51) bezieht die Verschlechterung der Glucosetoleranz auf die bei Adipösen im Serum oft stark erhöhten nicht-veresterten Fettsäuren. Nach der Theorie von RANDLE und HALES (40) - "glucose-fatty-acid-cycle" - soll die erhöhte Verfügbarkeit von freien Fettsäuren zur Oxydation im Muskel die Aufnahme von Glucose in dieses Gewebe hemmen, die Glucose steht dann ihrerseits in vermehrtem Maße zur Utilisation im Fettgewebe zur Verfügung und wird als Triglyceride deponiert (Hemmung der Lipolyse und verstärkte Lipogenese). RANDLE und HALES (40) sowie andere Autoren (18, 38, 49) wiesen nach, daß Zugabe von freien Fettsäuren die Glucoseutilisation sowohl in vivo als auch in vitro in der Muskulatur hemmt.

Wir fanden bei 73 % der von uns untersuchten fettsüchtigen Patienten pathologisch erhöhte freie Fettsäuren im Serum, wie im wesentlichen auch von anderen Autoren (1, 42, 50, 55) bestätigt wurde. Außerdem sahen wir

auch bei Normalgewichtigen mit Hyperlipidämie häufig eine Glucosetoleranzstörung mit und ohne Hyperinsulinismus. Die Störungen konnten beseitigt werden, wenn es gelang, die Blutfette zu senken. Diese Tatsache wird auch durch experimentelle Versuche von STEIN und BÄSSLER (49) und klinische Beobachtungen anderer Autoren (38) bestätigt.

Unabhängig von der Ursache der Fettsucht scheint die Entwicklung der Störungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel in Abhängigkeit von der Dynamik der endogenen Insulinsekretion in mehreren aufeinanderfolgenden Stadien zu verlaufen, wie sie in etwa auf Abbildung 3 dargestellt sind.
Aus Tabelle VIII und Tabelle IX kann man ersehen, wie die Hyperglykämie infolge Verschlechterung der Glucoseutilisation mit zunehmendem Alter und zunehmender Dauer des Übergewichtes ständig ansteigt. Das Gewicht und die damit verbundene reaktive Hyperinsulinämie steigern sich gleichermaßen bis zu einem Maximum, das meist um das 50. Lebensjahr erreicht wird. Es besteht zu diesem Zeitpunkt eine Glucosetoleranzstörung leichten, in der Mehrzahl der Fälle jedoch eine Glucosetoleranzstörung schwereren Grades.

In Abhängigkeit von der anlagebedingten Funktionsfähigkeit und Kapazität der insulinproduzierenden Zellen kann sich das Stadium, in dem das Gewicht zugleich mit dem Plasma-Insulin im Nüchternzustand und nach Stimulation maximal ansteigt, bei jedem Adipösen individuell verschieden, über einen mehr oder weniger langen Zeitraum erstrecken. Erst wenn das Inselsystem erschöpft ist und damit die Plasma-Insulinspiegel abfallen, kommt es zu einer Störung der bis dahin forcierten Lipogenese aus Kohlenhydraten, das heißt, aus Glucose kann kein Fett mehr synthetisiert werden und gleichzeitig tritt eine verminderte Glucoseaufnahme in anderen Geweben ein. Die Hyperglykämie nimmt zu und es kommt zur Glucosurie. Aus der Glucosetoleranzstörung mit Hyperinsulinismus ist ein echter Diabetes geworden. Durch den Verlust an Energie infolge der starken Harnzuckerausscheidung und einer gleichzeitig verstärkten Lipolyse infolge des Insulinmangels nimmt der Patient an Gewicht ab. Hyperlipidämie, insbesondere hohe Plasmafettsäurespiegel und Hyperglykämie sind bei Insulinmangel allgemein bekannt.

Die Tatsache, daß bei Fettsüchtigen Glucosetoleranzstörungen und Hyperglykämien vorwiegend mit einem Hyperinsulinismus oder zumindestens noch mit ausreichender endogener Insulinsekretion einhergehen, veranlaßt uns zu entsprechend therapeutischen Konsequenzen. Behandlungserfolge können aber nur dann erreicht werden, wenn bei übergewichtigen Personen noch keine Erschöpfung der insulinproduzierenden Zellen eingetreten ist, das heißt, noch kein Insulinmangel besteht. Wenn wir heute den sogenannten "Altersdiabetes", der nach der Statistik von JOSLIN (27) meist mit einer Übergewichtigkeit verbunden ist, als eine multifaktoriell induzierte Erkrankung ansehen, so stellt bei den meisten Fettsüchtigen ihr erhöhtes Körpergewicht einen wesentlichen Faktor für die Beschleunigung dieser Entwicklung dar, wodurch bei übergewichtigen Personen die Manifestation eines Altersdiabetes viel häufiger und eher auftritt als bei normalgewichtigen Personen.

Zahlreiche Beobachtungen liegen vor, daß Hyperglykämien bzw. Glucosetoleranzstörungen bei Übergewichtigen sich nach entsprechender Reduzierung des Übergewichtes unter strenger kalorienarmer Diät wieder vollständig normalisieren (2, 5, 12, 23, 27, 48, 53). Somit ist die

erste therapeutische Konsequenz die diätetische Beratung und ambulante ärztliche Überwachung unter laufender Gewichtskontrolle. Bei entsprechendem Verständnis und gutem Willen des Patienten können hier therapeutische Erfolge erzielt werden, die Schwierigkeiten der Einhaltung einer solchen konsequenten Diät über lange Zeit sind uns allen bekannt.
LIEBERMEISTER et al. (33) beobachteten nach Behandlung mit niederkalorischer Kost bei Adipösen mit herabgesetzter Glucosetoleranz in der Hälfte der Fälle eine Normalisierung. Wir fanden nach 12 Monaten Diätbehandlung ebenfalls bei der Hälfte dieser Patienten eine Toleranzverbesserung bis in Normalbereiche, wobei eine gewisse Korrelation zur Gewichtsabnahme bestand. Doch bleibt die Stoffwechselsituation bei nur diätetisch eingestellten Patienten labil, da sich die Glucosetoleranz zwar mit jeder Gewichtsabnahme verbessert, sich aber ebenso schnell bei erneuter Zunahme des Gewichtes wieder verschlechtert.

Über eine Abnahme der Insulinkonzentrationen als Antwort auf Gewichtsreduktion liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Einige Autoren beschrieben ein Absinken der Plasmainsulinspiegel (2, 28, 33), andere dagegen ein leichtes Ansteigen (44). Wir beobachteten im diätetischen Kollektiv nach 3 und 12 Monaten ebenfalls

einen Konzentrationsabfall des immunologisch meßbaren Insulins nüchtern und nach Stimulation, doch lagen die Werte meist noch immer im pathologischen Bereich.

In den von uns mit Buformin (Silubin retard 2 x 100 mg) behandelten Fällen, konnten wir eine deutliche Verbesserung der latenten oder bereits manifesten diabetischen Stoffwechsellage erzielen. In zwei Drittel der Fälle zeigte sich schon nach 4 Wochen und auch noch nach 3 und 12 Monaten eine völlige Normalisierung des Blutzuckers und des Plasmainsulins.
APPELS et al. (2) und KNICK (29) beobachteten bei Altersdiabetikern und JAHNKE (26) bei Adipösen jeden Alters signifikante Glucosetoleranzverbesserungen unter der Therapie mit Buformin. Erfolge mit der verwandten Substanz Phenformin (Phenylaethyl-Biguanid) beschrieben ABRAMSON und ARKY (1), GRODSKY et al. (20), KREISBERG (32) und viele andere (21, 35, 39, 47).
CZYZYK et al. (11) fanden zwar unter Buformin-Therapie eine Verbesserung des oralen GTT, ein Anstieg des Assimilationskoeffizienten im intravenösen GTT nach CONARD (9) blieb jedoch aus. Sie lehnen daher die Theorie einer Steigerung peripherer Glucoseaufnahme durch Biguanide ab. Dagegen erklären sie die Wirkung der Biguanide mit einer Verminderung der Glucoseresorption aus dem Darm.

Sie legten bei Hunden am oberen und unteren Ende des Dünndarms eine Fistel an und perfundierten intestinal eine Glucoselösung. Nach vorheriger Verabreichung von Buformin fanden sie eine markante Abflachung des Blutzuckeranstieges und die im terminalen Abschnitt noch nachweisbare Glucosemenge war doppelt so hoch wie in Kontrollversuchen ohne Biguanid. Der Beweis einer ähnlichen Resorptionshemmung beim Menschen steht noch aus. Gegen die Annahme einer alleinigen Wirkung im Darm spricht für uns die Tatsache, daß die Blutzuckerkurven nach Buformin im allgemeinen flacher verlaufen, aber keine Verzögerung des Anstieges zu beobachten ist und der Abfall wie bei Normalpersonen nach 60 Minuten einsetzt.

Gegen die Resorptionshemmung als alleinigen Wirkungsmechanismus sprechen auch Versuche von HAMMERL et al. (22), die bei Diabetikern 5 Stunden nach oraler Gabe von Biguaniden einen signifikanten Abfall der vorher erhöhten Blutzuckerwerte im Nüchternserum fanden.

Teilt man den Quotienten aus Insulin und Glucose nach der Behandlung (I_2/G_2) durch den Quotienten aus Insulin und Glucose vor der Behandlung (I_1/G_1), so kann man daraus ermitteln, ob durch die Behandlung vorwiegend das Insulin oder die Glucose im Blut gesenkt werden konnten. Ergibt der Quotient 1, so fielen beide

proportional ab, ist der Quotient größer als 1, so wurde die Glucose und ist er kleiner als 1, so wurde das Insulin stärker gesenkt (2).
In unseren beiden Therapiekollektiven ergab sich zu allen Zeiten ein Quotient kleiner als 1 und somit nach Reduzierung des übermäßigen Fettansatzes eine relativ stärkere Abnahme des erhöhten Plasmainsulins als der Glucose. Bei Fettsucht bewirkt demnach nicht allein die Glucosetoleranzstörung den exzessiven Anstieg des Insulins, sondern das vermehrte Fettgewebe mit den vergrößerten Fettzellen stellt schon für sich einen Faktor zur Erhöhung der Insulinkonzentrationen dar. Wie SALANS et al. (45) nachgewiesen haben und von uns auch schon erörtert wurde, ist vor allem die deutliche Herabsetzung der Insulinsensibilität einer Fettzelle mit zunehmender Zellgröße verantwortlich für den extremen Insulinanstieg.

Die von uns beobachtete Gewichtsreduktion unter der Behandlung mit Buformin bestätigt die Erfahrungen von DANOWSKI (12), PATEL und STOWERS (37), MIRSKI und SCHWARTZ (36), JAHNKE (26), APPELS et al. (2) und anderen Autoren (31, 33, 59, 62). Die Annahme von PATEL und STOWERS (37) und auch von ABRAMSON und ARKY (1), die Gewichtsreduktion sei auf einen einfachen anorexi-

genen Effekt der Biguanide zurückzuführen, können wir dagegen nicht bestätigen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ergab sich nach Befragen keine Abnahme des Appetits. Lediglich bei Patienten, die vorher über zeitweise auftretenden Heißhunger und damit verbundenen starken Essensdrang klagten, verschwanden diese Erscheinungen nach Behandlung mit Buformin.

Die Tatsache, daß Buformin die Glucosetoleranz bei Fettsüchtigen verbessert, bei gleichzeitiger Senkung des Plasmainsulins, weist auf eine periphere Wirkung dieser Substanz hin. In erster Linie ist eine Potenzierung der Insulinwirkung auf den Glucosestoffwechsel peripherer Gewebe zu diskutieren, wobei nach den vorliegenden Befunden an eine Potenzierung des Insulineffektes an der Zelle (4) oder an eine "Sensibilisierung" der Zelle gegenüber Insulin zu denken ist. BUTTERFIELD (8) beobachtete bei Diabetikern unter der Wirkung von Biguaniden einen vermehrten Eintritt von radioaktiv markiertem Insulin in das Muskelgewebe. Eine solche Erhöhung der Insulinkonzentration an der Muskelzelle könnte die Ursache für die von CREUTZFELDT et al. (10) beobachtete Potenzierung der Insulinwirkung durch Biguanide sein. Sie beobachteten bei eviscerierten und mit Glucose infundierten Ratten bei gleichzeitiger

Gabe von Insulin und Buformin eine über den additiven Effekt hinausgehende Verstärkung der Insulinwirkung. Auch wird ein insulinähnlicher Carrier-Effekt an der Zellmembran diskutiert (6). Darüber hinaus muß auch eine Stimulierung der sogenannten insulinähnlichen Aktivität im Serum (ILA) und/oder eine Beeinflussung von möglichen Hemmstoffen im Plasma in Erwägung gezogen werden. Eine Hemmung der Glykogenolyse in der Leber kann einen zusätzlichen Einfluß haben. Für eine primäre Wirkung auf die Lipolyse im Fettgewebe und/oder eine primäre Beeinflussung der Blutlipide fand sich bisher kein sicherer Anhalt. Inwieweit die Biguanide die Glucoseresorption im Darm beeinträchtigen, ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Wahrscheinlich handelt es sich hier nicht um eine direkte Hemmung der Glucoseresorption selbst, sondern vielmehr um eine beschleunigte Glykolyse der resorbierten Glucose in der Darmwand, wobei dann in den Organismus als Substrat im wesentlichen Milchsäure aufgenommen wird.

Hinsichtlich der therapeutischen Anwendung von Biguaniden bei Fettsüchtigen mit Glucosetoleranzstörungen und Hyperinsulinismus scheint uns die Tatsache von Bedeutung, daß diese Substanz in verhältnismäßig kurzer Zeit durch Besserung der Glucosetoleranz den Plasmainsulinspiegel zu normalisieren vermag, damit eine Gewichtsreduktion erleichtert und die meist erhöhten Blutfette senkt.

G. ZUSAMMENFASSUNG

105 fettsüchtige Patienten wurden hinsichtlich Vorkommen, Häufigkeit und Ursache von Glucosetoleranzstörungen in Abhängigkeit vom Plasmainsulin untersucht. In 63 % der Fettsuchtsfälle zeigte sich ein pathologisches Blutzuckerverhalten im oralen Glucosetoleranztest und bei insgesamt 52 % eine erhöhte Plasmainsulinkonzentration und -sekretion. Die freien Fettsäuren im Serum lagen bei 73 % der untersuchten Patienten über dem Normbereich, bei der Hälfte der Patienten, bei denen auch die Blutlipide bestimmt wurden, zeigte sich eine echte Hyperlipidämie. Die häufigste Ursache der Fettsucht war auf Grund eingehender anamnestischer Erhebungen eine Überernährung, meist in Verbindung mit einer qualitativ falsch zusammengesetzten Nahrung. Nur bei 8 % der untersuchten Patienten fand sich eine endokrine Ursache, wobei im Vordergrund Störungen des Gleichgewichtes der Sexualhormone standen (verzögerte Pubertät, Klimakterium und ähnliches).

Bei Prüfung der Abhängigkeit der Stoffwechselstörungen von Grad und Dauer der Adipositas ergab sich eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Übergewicht und der Menge des ausgeschütteten Insulins. Dagegen stieg die Blutglucosekonzentration, je länger das Übergewicht bestand, ständig weiter an, während das

Insulin nach Erreichen von Maximalwerten, die einem echten Hyperinsulinismus vergleichbar sind, infolge Erschöpfung der insulinproduzierenden Zellen allmählich abfiel. Es besteht somit ein fließender Übergang von der Adipositas mit Glucosetoleranzstörungen zu einem echten Diabetes mellitus.

Die therapeutischen Konsequenzen in der Behandlung von Glucosetoleranzstörungen bei fettsüchtigen Patienten unterscheiden sich wesentlich von der Therapie eines echten Diabetes mellitus mit Insulinmangel. Im Vordergrund steht die Reduzierung des Körpergewichtes durch entsprechend strenge kalorienarme Diät, die nach unseren Erfahrungen durch gleichzeitige Gaben von Buformin unterstützt werden kann. Therapeutische Erfolge sind jedoch nur dann zu erreichen, wenn das Gewicht zu einem Zeitpunkt reduziert wird, zu dem die eigene endogene Insulinsekretion noch in ausreichendem Maße vorhanden ist.

Da die Fettsucht heute nicht nur ein ärztliches sondern auch ein soziales und wirtschaftliches Problem geworden ist und in dieser Hinsicht an Bedeutung ständig zunimmt, stehen prophylaktische Maßnahmen im Vordergrund. Diese sehen wir vor allem in einer ausreichenden Aufklärung der Bevölkerung über die schwerwiegenden Folgen einer Überernährung für die Gesundheit.

SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

1. ABRAMSON, E. und ARKY R.A. — Treatment of the Obese Diabetic Metabolism 16,Nr.3,204(1967)

2. APPELS, A., KATTERMANN, R. PROSCHEK, H., HUBRICH, K., FRERICHS, H., SÖLING, H.D.,u. CREUTZFELDT, W. — Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern Diabetologia 4,210 (1968)

3. BAGDADE, J.D., BIERMAN, E.K. u.PORTE, D. — Akuter Insulinentzug und Regulation der Plasma-Triglyceride bei Diabetes-Patienten J.Clin.Invest.46,1549 (1967)

4. BECKMANN, R. — Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide Dtsch.med.Wschr.36, 1589 (1965)

5. BERSON, S.A. u. YALOW, R.S. — Some Current Controversies in Diabetes Research The Banting Memorial Lecture 1965

6. BRUNNENGRÄBER, C. — Zur Pharmakologie des Phenformins Sammelreferat über Phenformin, 6. Auflage, 8 (1968)

7. BUCHANAN, K.D. u. MC KIDDIE, M.T. — Factors Determining the Plasma Insulin Response to Oral Glucose in Diabetes Mellitus Diabetes 16, 46 6 (1967)

8. BUTTERFIELD, W.J.H. — zit. nach 4

9. CONARD, V. — Mesure de lássimilation du glucose.Bases Theóriques et Applications Cliniques. "Acta Medica Belgica",64 rue de la Concorde, Bruxelles

10. CREUTZFELDT, W., DENTICKE, U. und SÖLING, H.D. — Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin durch N-(4 Methylbenzoylsulfonyl) -N-butylkarbamid und N-Butylbiguanid beim eviszerierten Tier
Klin.Wschr. 39, 790 (1961)

11. CZYZYK, A., LAWECKI, J., SADOWSKI, J., PONIKOSKA, I. u. SZCZEPANIK, Z. — Effect of Biguanides on Intestinal Absorption of Glucose
Diabetes 17, 492 (1968)

12. DANOWSKI, T.S. — Diabetes Mellitus and Obesity: Phenformin as a Research Tool
Metabolism 16, 865 (1967)

13. DAWEKE, H., VAN LANDEGHEM, H., BACH, I., ZIMMERMANN, H. u. BREITBACH, A. — Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas.
Klin.Wschr. 43, 185 (1965)

14. DOLE, V.P. — A Relation between Non-Esterified Fatty-Acids in Plasma and the Metabolism of Glucose
Clin.Invest. 35 ,150 (1956)

15. DOLE, V.P. — Energy storage
Sect.5 Adipose tissue
Handbook of Physiology
Baltimore 1965

16. EGGSTEIN, M. und KREUTZ, F.H. — Eine neue Bestimmung der Neutralfetteim Blutserum und Gewebe.
Klin.Wschr.44, 262 (1966)

17. FRANCKSON, J.R.M., MALAISE, W., ARNOULD, J., RASIO, E., OOMS, H.A., BALASSE, E. CONNARD, V. u.BASTENIE,B.A.
Glucose Kinetics in Human Obesity
Diabetologia 2, 96 (1966)

18. GARLAND, P.B., NEWSHOLM, E.A. u. RANDLE, P.J.
Effect of Fatty Acids, Ketone Bodies, Diabetes and Starvation on Metabolism in Rat Heart and Diaphragm Muscle
Nature, 195, 381 (1962)

19. GRIES, F.A., ZIMMER, G. und JAHNKE, K.
Fettstoffwechselstudien bei Adipositas
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 424 (1964)

20. GRODSKY, G.M., KARAM, J.H., PAVLATOS, S.C. u. FORSHAM, P.H.
Reduction by Phenformin of excessive insulin levels after glucose loading in obese a.diabet.subjects.
Metabolism 12, 278 (1963)

21. HALL, J.L.
zit. nach 6

22. HAMMERL, H., KRÄNZL, CH., PICHLER, O. u. STUDLAR,M.
Über den Einfluß von Buformin auf die freien Fettsäuren, das freie Glycerin und die Blutglucose bei Gesunden sowie bei Patienten mit einem latenten oder manifesten Diabetes mellitus
II.Int.Biguanid-Symposion Düsseldorf 1967,
Georg Thieme Verlag

23. HARRISON, M.T. u.HARDEN, R.M.
The Long-Term Value of Fasting in the Treatment of Obesity
Lancet II, 1340 (1966)

24. HELGE, H., WEBER, B., QUABBE, H.J. u.WERNER,E.
Der Tolbutamidtest bei adipösen Kindern:Beziehungen zwischen Insulin,STH,Glucose und freien Fettsäuren.
Archiv für Kinderheilkunde, 2, 177 (1968)

25. HIRSCH, J. FARQUAR, J.W., AHRENS, E.H. und STOFFEL, W.
Studies of adipose tissue in man. A microtechnic for sampling and analysis. Amer.J. clin. Nutr. 8 499 (1960)

26. JAHNKE, K., DEWEKE, H., LIEBERMEISTER,H., SCHILLING, W. und GRÜNEKLEE, D.
Über den Einfluß von Buformin auf das Verhalten von Gewicht und Stoffwechselmetaboliten bei Fettsüchtigen mit und ohne Störung der Glucosetoleranz. II.Int. Biguanid-Symposion Düsseldorf 1967 Georg Thieme Verlag

27. JOSLIN, E.P., ROOT, H.F. WHITE, P. u.MARBLE, A.
The Treatment of Diabetes Mellitus Lea u.Febiger Verlag 1959

28. KARAM, J.H., GRODSKY, G.M. u. FORSHAM, P.H.
Excessive insulin response to glucose in obese subjekts as measured by immunochemical assay. Amer. Diab.Ass.Inc. 12 , 197 (1963)

29. KNICK, B.
Vergleichende Biguanid-Therapiestudie bei Adipositas, nicht alkoholischer Leberverfettung und latentem oder asymptomatischem Diabetes vom Alterstyp. II.Int. Biguanid-Symposion Düsseldorf 1967 Georg Thieme Verlag

30. KNICK, B.
Adipositas, Arteriosklerose und Diabetes mellitus.Klin. Indizien für nutritive Pathomechanismen der Zivilisationskrankheiten. Die Med.Welt 51,2793 (1968)

31. KOPP, H.
Ergebnisse der Diabetes Therapie mit Silubin retard. Med.Klin.6 1,592 (1966)

32. KREISBERG, R.A. — Glucose Metabolism in Normal and Obese Subjects. Effect of Phenformin Diabetes 17, 481 (1968)

33. LIEBERMEISTER,H. DAWEKE, H., GRIES, F.A., SCHILLING, W.H. GRÜNE-KLEE, D., PROBST, G. u. JAHNKE, K. — Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metabolite des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und auf das Verhalten des Seruminsulins bei Adipositas. Diabetologia 4,123 (1968)

34. MAYER, J. — Obesity Ann.Rev.Med.14, 111 (1963)

35. MEHNERT, H. u. SEITZ W. — Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI. Münch.Med.Wschr. 100, 1056 (1958)

36. MIRSKY, S. u.SCHWARTZ, M. — Phenformin, diabetic control and bodyweight. J.Mt.Sinai Hosp.N.Y. 33 180 (1966)

37. PATEL, D.B., STOWERS, J.M. — Phenformin in weight reduction of obese diabetics. Lancet II, 282 (1964)

38. PELKONEN, R., MIETTINEN, T.M., u.TASKINEN, M.R. — Effect of Acute Elevation of Plasma Glycerol,Triglyceride and FFA Levels on Glucose Utilisation and Plasma Insulin. Diabetes 17, 76 (1968)

39. POMERANZE, G. — zit. nach 6

40. RANDLE,P.J.,HALES, C.N., GARLAND, P.B. u. NEWSHOLM, E.A. — The Glucose Fatty-Acid Cycle Lancet I, 785 (1963)

41. REAVEN, G. u.MILLER,R. Study of the Relationship between Glucose and Insulin Responses to an Oral Glucose Load in Man. Diabetes 17, 560 (1968)

42. ROMANI, J.B., BOUTIER, G., BERNHEIM,K., REYES, H., LOO, H., ALBEAUX FERNET, M. Les rapports entre lôbesitê et la maladie diabetique. Ann.End. 28, 401 (1967)

43. RUDMAN, D., GIROLAMO,M., MALKIN, M.F. u. CARCIA, L.A. Handbook of Physiology Sect. 5, Will.a.Wilkins Baltimore 1965

44. RUDNIK, P.A. und TAYLOR, K.W. Effect of prolonged carbohydrate restriction on serum -insulin levels in mild diabetes. Brit.med.J.I., 1225 (1965)

45. SALANS, L.B., KNITTLE, J.L. u.HIRSCH, J. The Role of Adipose Cell Enlargement in the Carbohydrate Intolerance of Human Obesity J.Clin.Invest.47,153(1967)

46. SAMAAN, N., FRASER,R. u. DEMPSTER, W.J. zit. nach 52

47. SCHILLING, W.H. zit.nach 6

48. SCHLESS, G.L. und DUNCAN, G.G. The benifical effect of intermittent total fasts on the glucose tolerance in obese diabetic patients. Metabolism 15, 98 (1966)

49. STEIN,G. u. BÄSSLER,K.H. Kohlenhydrattoleranz unter Infusion von Fettemulsionen oder Ketonkörpern. Zschr.Gesamt.exp.Med. 147, 197 (1968)

50. STEINBERG, D.
The fate of plasma FFA and their effects on tissue metabolism.
Metabolism 13, 1264(1964)

51. UNGER, R.H., EISENTRAUT, A.M.u.MADISON, C.L.
The effects of total starvation upon the levels of circulating glucagon and insulin in man.
J.clin.Invest.42,1031(1963)

52. VAGUE, J.
Adipositas
Das Med.Prisma 6 (1968)

53. VAGUE, J.
Origines, Evolution et Traitement des Obésités.
Edition Sandoz 1968

54. VAGUE, J., DEPIEDS, J. CODACCIONI, J.L., VAGUE, PH., BOEUF, G. et LEROY,C.
Données Actuelles sur l'insuline plasmatiques dans les Obésités.
J.de la Pitié, 269 (1966)

55. VAGUE, PH., SCORNAVACCHI, J.C. et LEROY, C.
Variation des acides gras libres plasmatiques après administration orale de glucose chez les obèes.
Ann.End. 28, 787 (1967)

56. VALLANCE-OWEN, J. u. LILLEY, M.D.
An insulin antagonist associated with plasma insulin.
The Lancet I, 806 (1961)

57. WEINGES, K.F.
Die radio-immunologische Bestimmung von Insulin im Blut und ihre klinische Anwendung
Saarl.Ärztebl.7, (1967)

58. WEINGES, K.F.
Glucagon
Georg Thieme Verlag, 44(1968)

59. WELLER, C., DONESA, A. u. LINDNER, M.
Rationale for the Treatment of diabetes mellitus
Med.Society N.Y. (1963)

60. WESTERMANN, E.
Pathogenese des Diabetes mellitus
Springer Verlag 1967

61. WILKERSON, H.L. — The effect of prior carbohydrat intake on the oral glucosetolerancetest. Diabetes 9, 381 (1960)

62. WILLIAMS, R.H. — zit.nach 2

63. YALOW, R.S. and BERSON, S.A. — Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J.Clin.Invest. 39, 1157 (1960)

Herrn Professor Dr. med. K.F. Weinges

danke ich an dieser Stelle sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Abhandlung.

LEBENSLAUF

Am 14.Januar 1942 wurde ich als Sohn des Spenglermeisters Martin Plischke und seiner Ehefrau Selma, geb. Zwikirsch, in Neisse/Schlesien geboren. Von 1948 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Berchtesgaden und anschließend in Frankenthal/Pfalz. Im Frühjahr 1953 trat ich in das Staatliche-Neusprachliche und Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium Frankenthal ein und legte am 3. März 1962 die Reifeprüfung ab.

Danach absolvierte ich meine Bundeswehrzeit und wurde am 31. März 1964 als Leutnant d.R. entlassen.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken und bestand im 5. Semester am 20. Oktober 1966 die Ärztliche Vorprüfung.

Anschließend studierte ich zwei Semester an den Universitäten Innsbruck und Heidelberg. Ab Wintersemester 1967/68 setzte ich mein Studium in Homburg/Saar fort und beendete dort im November 1969 das Medizinische Staatsexamen.